



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA**

**“DETERMINACIÓN DE ALGUNOS PARÁMETROS  
BIOLÓGICOS DEL SINDROME DE QUEMARSE EN EL  
TRABAJO (BURNOUT) EN ALUMNOS DE QFB DE FES  
ZARAGOZA.”**

**T E S I S**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:**

**QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO**

**P R E S E N T A:**

**IVAN HUMBERTO RODAS CUEVAS**

**DIRECTOR DE TESIS:  
DR. JOSÉ LUIS ALFREDO MORA GUEVARA  
CIUDAD DE MÉXICO A 13 DE AGOSTO DEL  
2018**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## Contenido

RESUMEN: .....	3
I.- INTRODUCCIÓN.....	4
II.- MARCO TEÓRICO.....	6
2.1 Estrés.....	6
2.1.1 Estrés Laboral.....	7
2.1.1.1 Tipos de estrés laboral .....	9
2.2 Síndrome de quemarse en el trabajo SQT ( <i>Burnout</i> ).....	13
2.2.1 Antecedentes .....	13
2.2.1.1 Modelos.....	15
2.2.2 Caracterización.....	16
2.2.3 Síntomas y alteraciones .....	17
2.2.4 Etapas en el fenómeno <i>Burnout</i> .....	18
2.3 Síndrome de quemarse en el estudio .....	20
2.3.1 Variables Moduladoras .....	21
2.3.2 Consecuencias a corto y largo plazo .....	22
2.4 Fisiología de SQT/SQE .....	24
2.4.1 Eje Hipofisoparrenal .....	25
2.4.2 Sistema Nervioso Vegetativo .....	28
2.4.3 Sistema Nervioso Central y Sistema Inmunológico.....	29
2.5 Alteraciones Fisiológicas y Problemas Crónico-Degenerativos.....	34
2.5.1 Hiperglicemia (Diabetes).....	39
2.5.1.1 Incidencia en México.....	40
2.5.1.2 Estrés oxidativo y diabetes mellitus.....	42
2.5.1.3 Obtención de AGE (Advanced Glycosylation End Product).....	45
2.5.1.4 Mecanismos bioquímicos del EO y Diabetes Mellitus.....	47
2.5.2 Obesidad .....	49
2.5.2.1 Clasificación.....	50
2.5.2.2 Prevalencia en México .....	51
2.5.3 Hipertensión Arterial.....	54
2.5.3.1 Clasificación.....	55
2.5.3.2 Aspectos fisiopatológicos .....	56

2.5.3.3 Prevalencia en México <sup>35</sup> .....	61
2.6 Biomarcadores del estrés .....	65
2.6.1 Cortisol .....	65
2.6.1.1 Marcador de estrés crónico .....	66
2.6.1.2 El desarrollo de la detección de cortisol en cabello.....	67
2.6.1.3 Ventajas de análisis de cortisol en cabello.....	69
2.6.1.4 Cambios metodológicos en análisis de cortisol en cabello .....	71
2.6.2 Ceruloplasmina.....	73
2.6.3 Glucosa .....	74
2.6.3.1 Metabolismo glucídico en la inflamación sistémica.....	75
III.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....	76
IV.- HIPÓTESIS.....	77
V.- OBJETIVOS.....	78
VI.- MATERIAL Y EQUIPOS .....	79
VII. - MÉTODOS.....	81
7.1 Historial clínico para alumnos .....	81
7.2 Índice de Masa Corporal (IMC).....	81
7.3 Presión sistólica y diastólica .....	83
7.4 Ceruloplasmina.....	84
7.5 Glucosa .....	86
7.6 Cortisol en cabello <sup>80</sup> .....	86
7.6.2 Tratamiento previo .....	86
7.6.3 Cuantificación de cortisol por ELISA (Kit para determinación de cortisol salivar HS SLV-4635) .....	87
VIII.- RESULTADOS .....	89
<u>IX.- ANÁLISIS DE RESULTADOS:</u> .....	107
X.- CONCLUSIONES .....	125
XI.- PROPUESTAS .....	126
XII.- REFERENCIAS.....	127

## RESUMEN:

El mundo académico ha experimentado una transformación importante en las últimas décadas en nuestro contexto sociocultural. Así, las nuevas exigencias del trabajo y el desajuste entre los requisitos en las organizaciones y las posibilidades de rendimiento de cada sujeto han originado la aparición de nuevos riesgos denominados psicosociales, entre ellos el síndrome de burnout o quemarse en el estudio, cuya prevalencia se ha ido incrementando y que ha venido a constituirse en un problema social y de salud pública que conlleva un gran costo económico y social por lo que cualquier esfuerzo para su estudio debe ser bienvenido. En el presente estudio se describe la relación que existe en el síndrome de burnout y los cambios inmunológicos que surgen en 112 alumnos de la FES Zaragoza de la carrera de QFB que cursan los semestres básico, intermedio y terminal; se determinaron los valores de algunos marcadores bioquímicos como ceruloplasmina en plasma, glucosa en sangre, cortisol en cabello; se determinaron medidas antropométricas y se analizó la relación que tienen entre el nivel estrés oxidativo que presentan los alumnos y el semestre en que cursan de la carrera.

Al finalizar el presente estudio, se obtuvieron resultados que pueden considerarse niveles estándares o de referencia de los biomarcadores evaluados en los alumnos de QFB y se pudo demostrar que se encuentran dentro de los valores normales; sin embargo, dentro de la relación de pruebas inmunológicas y medidas antropométricas, se concluyó que los valores obtenidos muestran niveles de estrés más elevados los alumnos de los últimos semestres que los del ciclo básico e intermedio, por lo que los alumnos de ciclos terminales de la carrera de QFB pueden ser objetivo principal de padecer el síndrome de burnout.

## I.- INTRODUCCIÓN

En nuestro país la mayoría o casi todas las personas que residen principalmente en el área metropolitana o en ciudades expuestas a ruido, contaminación y muchos otros factores ambientales, sufren o padecen cierto grado de estrés día a día; sumando la carga emocional generada por problemas en el ámbito laboral, social, estudiantil, personal, familiar, alimenticio, psicológico, etc.

El Síndrome de Quemarse en el Trabajo (*Burnout*), es un padecimiento que comenzó a estudiarse en los años 70 y en la actualidad, no se conoce un factor específico y determinante que desencadena la sintomatología y malestar de las personas que lo padecen y que, posteriormente, conlleva a adquirir enfermedades crónicas y perjudiciales que afectan severamente el bienestar y estilo de vida de millones.

Existe una fuerte relación ligada al desgaste físico-emocional de las personas y hábitos que llevan en su vida diaria con el padecimiento de enfermedades crónico-degenerativas. En estudios que se han llevado a cabo durante varios años sobre el tema de estrés oxidativo, todos concuerdan en que la rutina diaria, hábitos poco saludables (sedentarismo, aumento en el consumo de carbohidratos, tabaquismo, alcoholismo, entre otros) y el desgaste físico-emocional son factores perjudiciales para la salud, y con el tiempo son los puntos de partida para desarrollar problemas cardiovasculares, diabetes, obesidad y osteoporosis. <sup>1,2,3</sup>

Dentro de este estudio se toma en consideración uno de los principales y más graves problemas de salud que acosa a nuestro país; la obesidad. La obesidad es una enfermedad crónica que se caracteriza por un aumento de grasa y en consecuencia un aumento de peso es un problema de salud pública asociado no solamente con una esperanza de vida menor, sino con el riesgo de contraer una serie de enfermedades, que además de trastornos físicos, conllevan alteraciones funcionales, emocionales y sociales. Por tal motivo se puede indagar con la medición de talla, peso e índice de Masa Corporal (IMC) en profesores y alumnado

de QBF; si existe un riesgo de que se esté propenso o tenga obesidad y con esto, tanto tomar precauciones como llevar a cabo las acciones correspondientes para corregir este problema.

El estilo de vida de los estudiantes de QFB, futuros profesionales que ofrecerán servicios asistenciales, se ve modificado por las exigencias académicas como preparar sus clases, presentar exámenes, intervenir en clase, exponer temas, hablar con profesores y administrar su tiempo. Por tanto, en su formación son sometidos a condiciones de estrés y en la mayoría de las veces esto determina la adquisición de comportamientos de riesgo para la salud (exceso en el consumo de cafeína, tabaco, estimulantes o tranquilizantes, ingesta hipercalórica, hipersódica o hiperlipídica). Este estilo de vida les convierte en sujetos vulnerables a alteraciones, tanto a nivel fisiológico, cognitivo-afectivo, como conductual; generando cansancio emocional como la expresión básica del *Burnout* que se relaciona directamente con el estrés académico (*Síndrome de Quemarse en el Estudio*).

La importancia de este estudio es el poder estimar mediante ensayos inmunológicos y bioquímico –clínicos las alteraciones fisiológicas que tienen relación con el síndrome de Burnout en alumnos de la carrera por medio de la cuantificación de biomarcadores inflamatorios (ceruloplasmina en plasma, cortisol en cabello, glucosa en plasma) que responden a un cierto nivel de estrés en el que se encuentran sometidos durante el curso de diferentes semestres.

## II.- MARCO TEÓRICO

### 2.1 Estrés

Las definiciones para el estrés son tantas como autores describan o estudien el fenómeno, algunos ejemplos representativos de la mirada más habitual lo refieren como:

“Proceso en el cual las condiciones del entorno exceden o sobrepasan la capacidad de adaptación de las personas, ocasionando cambios psicológicos y biológicos que pueden afectar la salud.”<sup>4</sup>

La respuesta de estrés no es intrínsecamente negativa, sino que tiene como objetivo proveer al organismo de las herramientas para enfrentarse a situaciones que no son habituales; resulta como una suerte de reacción automática del organismo a cualquier modificación, externa o interna, mediante la cual se prepara para hacer frente a las posibles demandas que se generan como consecuencia de la nueva situación.

Por tanto, se activa gran cantidad de recursos a nivel fisiológico, cognitivo y conductual que traen consigo un alto desgaste para el organismo. Así, cuando se supera la capacidad adaptativa de éste, ya sea porque los estímulos son en exceso frecuentes, intensos o duraderos aparece el riesgo inminente de trastornos psicofisiológicos.

Estudios efectuados desde el decenio de los ochenta, apuntan a demostrar la existencia de un agente bioquímico responsable del estrés. Este sería el cortisol. En efecto, el investigador Orm Bergold llegó a la conclusión, después de investigar durante varios años los síntomas y las causas del estrés en numerosos pacientes, que el cortisol es el agente que lo causa, considerándolo “la hormona del estrés”.



Producida por la glándula suprarrenal, ayudaría al ser humano a enfrentar una situación de estrés provocando la liberación de una dosis de adrenalina.

Una vez que el hecho de tensión ha sido superado, el nivel de cortisol volvería a normalizarse. Pero, si éste continúa manteniéndose elevado durante semanas, meses o años, el cortisol se convertiría en una fuerza destructora importante que afectaría prácticamente a cada célula u órgano del cuerpo humano.<sup>5</sup>

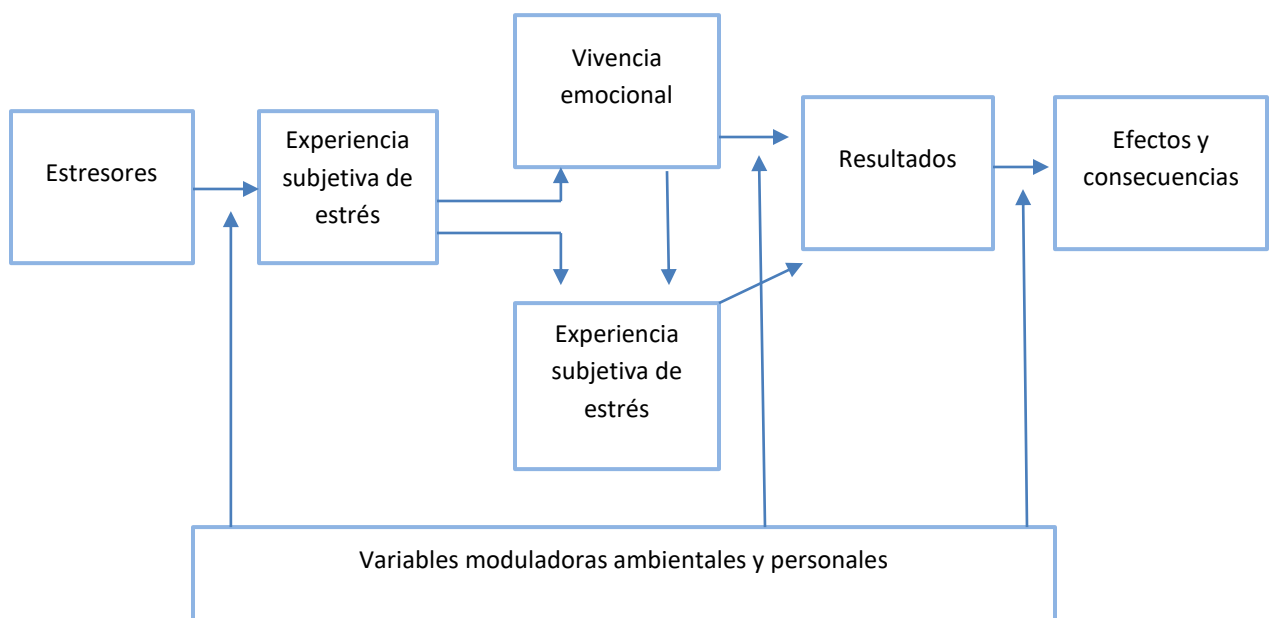
El estrés es un conjunto de reacciones fisiológicas y psicológicas que experimenta el organismo cuando se le somete a fuertes demandas. Es una enfermedad de las sociedades modernas y desarrolladas, donde se vive en un estado de tensión, sufrimiento, angustia. Tiene múltiples orígenes o causas, entre las cuales se pueden citar la mala alimentación, exceso de trabajo, insatisfacción personal y ansiedad. Existen dos fuentes que producen estrés. En primer lugar están los agentes estresantes que vienen del exterior, el ambiente, el trabajo, la familia y los estudios, por ejemplo. En segundo lugar, los internos, producidos por uno mismo, es decir, el modo que tenemos de solucionar los problemas de personalidad, temperamento, autodisciplina.<sup>6</sup>

### **2.1.1 Estrés Laboral**

El estrés en el trabajo aparece cuando las exigencias del entorno laboral superan la capacidad de las personas para hacerles frente o mantenerlas bajo control. No es una enfermedad, sin embargo, si se sufre de una forma intensa y continuada, puede provocar problemas de salud física y mental: ansiedad, depresión, enfermedades cardíacas, gastrointestinales y musculoesqueléticas. Actualmente, el estrés se identifica como uno de los riesgos laborales emergentes más importantes. Estudios realizados en la Unión Europea sugieren que entre el 50% y el 60% del total de los días laborales perdidos está vinculado al estrés. Muchos de estos trabajos coinciden en que el estrés se debe a un desajuste entre los

individuos y las condiciones de trabajo (inseguridad laboral, tipo de contratación, horarios, etc.), la tarea (escasez o excesivo trabajo, monotonía, ciclos de trabajo breves o sin sentido, plazos ajustados de entrega, presión en el tiempo de ejecución, etc.) y la organización de la empresa (ambigüedad en la definición de funciones, poco apoyo en la resolución de problemas, ausencia de sistemas de comunicación y participación, etc.).<sup>7</sup>

La investigación desarrollada durante las últimas décadas sobre el estrés laboral ha ido configurando un modelo que toma en consideración diversos aspectos relevantes (ver Figura 1).



**Fig. 1.** Modelo clásico de estrés laboral <sup>8</sup>

Las experiencias de estrés vienen producidas por una serie de situaciones ambientales o personales que podemos caracterizar como fuentes de estrés o estresores. Esas situaciones son percibidas por las personas y entonces se inicia la experiencia de estrés.

Esa experiencia desencadena toda una serie de vivencias emocionales, al tiempo que se ponen en marcha una serie de procesos para afrontar esas situaciones y/o experiencias de estrés. En función del mayor o menor éxito de ese afrontamiento y control del estrés, se producen unos u otros resultados para la persona y, la mayor o menor duración de esos resultados pueden tener efectos y consecuencias más significativas y duraderas para la persona. Todas estas relaciones pueden estar moduladas o moderadas por una serie de variables ambientales y personales.

Existen determinadas variables (p.e. el apoyo social) que modulan la relación entre la experiencia subjetiva de estrés y sus resultados. De este modo, la experiencia de estrés de una persona en un contexto en el que hay un buen nivel de apoyo social tienen resultados menos negativos que los que produce si el apoyo social es nulo o escaso. <sup>8</sup>

#### **2.1.1.1 Tipos de estrés laboral**

Existen dos tipos de estrés laboral: el episódico (un despido, por ejemplo) y el crónico, que se puede presentar cuando la persona se encuentra sometida a las siguientes situaciones:

- 1) Ambiente laboral inadecuado.
- 2) Sobrecarga de trabajo.
- 3) Alteración de ritmos biológicos.
- 4) Responsabilidades y decisiones muy importantes.
- 5) Estimulación lenta y monótona.
- 6) Condiciones laborales inadecuadas.

### 1) *Ambiente laboral inadecuado*

Son los llamados estresores del ambiente físico:

- Falta de luz o luz muy brillante;
- Ruido excesivo o intermitente;
- Vibraciones;
- Aire contaminado;
- Alta o baja temperatura;

Estos factores requieren una doble adaptación, tanto física como psicológica.

### 2) *Sobrecarga de trabajo*

Es el estrés por sobreestimulación. Se presenta por exigencias psicosensoriales violentas, simultáneas, numerosas, persistentes y variables. Exigen una adaptación fuera del límite normal.

- Controladores aéreos;
- Obreros en cadena rápida y compleja;
- Trabajadores sometidos a cambios continuos y abundancia de información;
- Víctimas de catástrofes;
- Emigrados;
- Ingresadores de información a sistemas de computación.

El estrés por sobreestimulación genera tensión nerviosa, fatiga, irritabilidad, crisis de decisión, ansiedad, confusión, embotamiento, desconcentración.

### 3) *Alteración de ritmos biológicos*

Es el estrés que se produce al alterar las constantes biológicas determinadas por el ritmo circadiano determinado a su vez por las secreciones hormonales, los ciclos del sueño y el ritmo metabólico. Requiere un alto esfuerzo adaptativo, generando irritabilidad, disminución de la concentración, trastornos del sueño, fatiga, ansiedad, además de provocar modificaciones en la vida social, conyugal y sexual. Se presenta en:

- Trabajadores nocturnos;
- Pilotos de líneas aéreas y azafatas;
- Controladores aéreos;
- Personal de sanidad;
- Personal de seguridad;
- Trabajadores del transporte;
- Diplomáticos;
- Atletas profesionales.

### 4) *Responsabilidades y decisiones muy importantes*

Es el estrés del personal jerárquico o con grados de responsabilidad. Se debe a:

- Responsabilidades numerosas y variables;
- Trabajo intelectual excesivo;
- Tensión psicológica continua;
- Inseguridad laboral;
- Competencia;
- Búsqueda de la eficacia;
- Marcha contra reloj;
- Adaptación a situaciones nuevas y datos inestables.

Es frecuente que quienes lo padecen acumulen factores de riesgo e inadecuación familiar y social por falta de tiempo y agotamiento físico. Este tipo de estrés genera agotamiento, fatiga, manifestaciones psicósomáticas, trastornos del sueño, disminución del deseo sexual, impaciencia, pérdida de la iniciativa, dificultad en la toma de decisiones, adicciones.

#### 5) *Estimulación lenta y monótona.*

Se produce por la falta de estímulo normal y fisiológico de los sentidos y del pensamiento. Se presenta, por ejemplo, en el trabajo rutinario y automatizado que no permite la creatividad y el pensamiento independiente, en casos como los siguientes:

- Cadena de trabajo lenta y monótona;
- Jubilación brusca;
- Vacaciones excesivamente tranquilas.

Genera distracción, falta de atención y aumento de los accidentes de trabajo.

#### 6) *Condiciones laborales inadecuadas*

Nos referimos aquí a las causas de estrés en los obreros no calificados, que comprenden:

- Malas condiciones de trabajo;
- Salarios bajos;
- Alimentación inadecuada e insuficiente;
- Ausencia de perspectivas de progreso;
- Pocas posibilidades de recreación;
- Inestabilidad laboral por renovación tecnológica;
- Disposición de las líneas de montaje. <sup>9</sup>

## 2.2 Síndrome de quemarse en el trabajo SQT (*Burnout*)

### 2.2.1 Antecedentes

Herbert Freudenberger (USA), en 1974, describe por primera vez este síndrome de carácter clínico. Básicamente, este cuadro explicaba el proceso de deterioro en la atención profesional y en los servicios que se prestaban en el ámbito educativo, social, sanitario, etc. Lo definió como: "una sensación de fracaso y una experiencia agotadora que resulta de una sobrecarga por exigencias de energía, recursos personales o fuerza espiritual del trabajador".

Cristina Maslach (1976) estudió lo que denominaba "pérdida de responsabilidad profesional", así, desde el ámbito psicosocial, describía el síndrome sin estigmatizar psiquiátricamente a la persona. Para Maslach el síndrome de Burnout se puede dar exclusivamente en las profesiones de ayuda (por ejemplo, entre los médicos y educadores que prestan servicio al público). Son las excesivas demandas emocionales externas e internas imposibles de satisfacer las que producen la vivencia de fracaso personal, tras invertir al trabajo de una carga emocional excesiva.

En 1986, Maslach y Jackson, definen el síndrome como "un síndrome de agotamiento emocional, despersonalización y baja realización personal, que puede ocurrir entre individuos que trabajan con personas." En estos primeros estudios se destacaba más la importancia de las diferencias individuales -como de personalidad previa- que la influencia de las condiciones objetivas de trabajo.

Considerando los diversos conceptos que se le han venido dando al síndrome de Burnout y basándose en criterios de traducción literal y de analogía con el estrés laboral, se puede concluir y proponer que la mejor denominación de este proceso de daño a la salud es "Síndrome de Quemarse en el trabajo (SQT)".<sup>10</sup>

El síndrome de quemarse por el trabajo se define como una respuesta al estrés laboral crónico integrado por actitudes y sentimientos negativos hacia las personas

con las que se trabaja y hacia el propio rol profesional, así como por la vivencia de encontrarse emocionalmente agotado. Esta respuesta ocurre con frecuencia en los profesionales de la salud y, en general, en profesionales de organizaciones de servicios que trabajan en contacto directo con los usuarios de la organización.

Desde un enfoque psicosocial el fenómeno ha sido conceptualizado como un síndrome de baja realización personal en el trabajo, agotamiento emocional y despersonalización. Por baja realización personal en el trabajo se entiende la tendencia de los profesionales a evaluarse negativamente, y de forma especial esa evaluación negativa afecta a la habilidad en la realización del trabajo y a la relación con las personas a las que atienden. Los trabajadores se sienten descontentos consigo mismo e insatisfechos con sus resultados laborales. El agotamiento emocional alude a la situación en la que los trabajadores sienten que ya no pueden dar más de sí mismos a nivel afectivo.

Es una situación de agotamiento de la energía o los recursos emocionales propios, una experiencia de estar emocionalmente agotado debido al contacto "diario" y mantenido con personas a las que hay que atender como objeto de trabajo. La despersonalización se define como el desarrollo de sentimientos negativos, de actitudes y conductas de cinismo hacia las personas destinatarias del trabajo. Estas personas son vistas por los profesionales de manera deshumanizada debido a un endurecimiento afectivo. <sup>11</sup>



### 2.2.1.1 Modelos

*Modelo psicosocial.* Maslach & Jackson (1986) consideran al síndrome como la respuesta emocional, situando los factores laborales y los organizacionales como condicionantes y antecedentes; argumentan además es un síndrome tridimensional que se desarrolla en aquellos profesionales cuyo objeto de trabajo son personas y añaden las siguientes tres dimensiones características:

- Agotamiento emocional. Se define como cansancio y fatiga que puede manifestarse física, psíquicamente o como una combinación de ambos. Es la sensación de no poder dar más de sí mismo a los demás.
- Despersonalización. Se entiende como el desarrollo de sentimientos, actitudes y respuestas negativas, distantes y frías hacia otras personas, especialmente hacia los beneficiarios del propio trabajo. Se acompaña de un incremento en la irritabilidad y una pérdida de motivación hacia las actividades realizadas.
- Sentimiento de bajo logro o realización profesional y/o personal. Surge cuando las demandas son fuertes y se tiene la sensación de que no se están llevando a cabo debidamente las tareas y de que se es incompetente.

*Modelo clínico.* Freudenberger (1974) empleó por vez primera el término Burnout para describir el conjunto de síntomas físicos sufridos por personal de salud como resultado de las condiciones de trabajo.

En cuanto a los síntomas, según Maslach & Pines (1977) & Cherniss (1980) revelan que se pueden agrupar en cuatro áreas sintomatológicas:

- Síntomas conductuales: ausentismo laboral, conducta violenta, abuso de drogas, incapacidad de relajarse, etc.

- Manifestaciones emocionales: distanciamiento afectivo, impaciencia, deseos de abandonar el trabajo e irritabilidad, dificultad para concentrarse debido a la ansiedad experimentada, produciéndose así un descenso del rendimiento escolar y laboral, al mismo tiempo, le surgen dudas acerca de su propia competencia profesional, con el consiguiente descenso en su autoestima
- Síntomas defensivos: negación emocional, ironía, atención selectiva y el desplazamiento de sentimientos hacia otras situaciones o cosas
- Síntomas psicósomáticos: hipertensión, sobrepeso, obesidad, entre otros. <sup>3</sup>

### 2.2.2 Caracterización

Existen tres componentes que definen el síndrome:

- a) *Agotamiento emocional*: Incapacidad para ser empático, para establecer contacto emocional con el otro y comunicarse afectivamente. Sufrir apatía emocional pero solamente en la vida laboral, con el cliente, paciente o alumno. Se produce por haber ejercido la empatía durante un tiempo y estar agotado para continuarla, al principio suele confundirse con un cansancio, pero no se recupera con el descanso y se instala como un estado relativamente estable.
- b) *Despersonalización*: Consiste en una frialdad en el trato interpersonal, con desprecio y cinismo hacia el que recibe el servicio, se establece una relación impersonal con un distanciamiento afectivo.
- c) *Baja autoestima profesional*: Esta dada por una baja realización en el trabajo, no está satisfecho con su imagen como profesional, se considera menos competente que el resto de los colegas y en muchas ocasiones la retroalimentación que recibe se interpreta como confirmación de esto. Son

frecuentes los conflictos en el logro de los resultados y esto agudiza el sentimiento de frustración profesional. <sup>6</sup>

### 2.2.3 Síntomas y alteraciones

La sintomatología se presenta en una amplia diversidad, con síntomas físicos y alteraciones en el ámbito emocional y conductual.

#### *Síntomas físicos:*

- Alteraciones cardiovasculares (hipertensión, enfermedad coronaria).
- Fatiga crónica.
- Cefaleas y migraña.
- Alteraciones gastrointestinales (dolor abdominal, colon irritable, úlcera duodenal).
- Dolores musculares.
- Alteraciones respiratorias (asma).
- Alteraciones del sueño.
- Alteraciones dermatológicas (urticaria).
- Alteraciones menstruales.
- Disfunciones sexuales.

#### *Alteraciones conductuales:*

- Alteración de la conducta alimentaria.
- Abuso de drogas, fármacos y alcohol.
- Ausentismo laboral.
- Conductas de elevado riesgo (conducción temeraria, tabaquismo, entre otras).
- En ocasiones conductas paradójicas defensivas (ej. desarrollo excesivo de hobbies que llenan la mente de la persona, incluso en horas de trabajo).

- Dedicación creciente al estudio para liberarse de la rutina (con disminución de la atención a los casos “poco interesantes”).
- Seudoausentismo laboral con el desarrollo de actividades cuyo objetivo es limitar el número de horas reales en el centro de trabajo.

*Alteraciones emocionales:*

- Ansiedad.
- Depresión.
- Irritabilidad.
- Baja autoestima.
- Falta de motivación.
- Dificultades de concentración.
- Distanciamiento emocional.
- Sentimientos de frustración profesional.
- Deseos de abandonar el trabajo.<sup>11</sup>

#### **2.2.4 Etapas en el fenómeno *Burnout***

Las personas que se encuentran más expuestas a padecer el “síndrome de estar quemados” se caracterizan por poseer ciertos rasgos particulares de personalidad, una elevada autoexigencia, baja tolerancia al fracaso, necesidad de control, excelencia y perfección junto con la presencia de ciertos sentimientos de omnipotencia frente a la tarea las hacen vulnerables.

Otros factores que intervienen son, insatisfacción marital, relaciones familiares empobrecidas, falta de tiempo de ocio, ausencia de actividad física, insatisfacción permanente y sobrecarga laboral.

El fenómeno *burnout* es negativo por definición, aparece como reacción a una serie de factores. El cuadro 1 muestra un esquema de cómo las expectativas, conductas

y emociones se van deteriorando en forma de escalada a medida que se instala el síndrome.

<b>ENTUSIASMO</b>			
Altas esperanzas expectativas	<b>ESTANCAMIENTO</b>		
Sentimiento de ser necesario, estimado, admirado, que dependan de él	El trabajo ya no parece tan importante	<b>FRUSTRACIÓN</b>	
Una identificación excesiva con los clientes y un gasto excesivo e ineficaz de energía	Se hace énfasis en la satisfacción de las propias necesidades fuera del marco laboral	Cuestionamiento de la propia valía y la del trabajo en sí	<b>APATÍA</b>
		Los límites del trabajo ahora parecen amenazar los propósitos de lo que se está haciendo	Un mínimo esfuerzo y dedicación de tiempo insuficiente
		Problemas físicos, emocionales y conductuales	Se evita cualquier tipo de desafío, incluso a los clientes y usuarios
			Permanencia en el trabajo únicamente por la seguridad que conlleva
			Un trabajo es solo un trabajo

**Cuadro 1.** Etapas del fenómeno *Burnout* <sup>11</sup>

## 2.3 Síndrome de quemarse en el estudio

La ampliación del concepto de *burnout* para la población de estudiantes (etapa preprofesional), ha sido propuesta con rigor y se partió de la premisa según la cual la sobrecarga laboral podría ser equiparada a la sobrecarga de actividades y tareas escolares, así el Síndrome de Burnout en estudiantes también está constituido por tres dimensiones:

- a) Agotamiento caracterizado por el sentimiento de estar exhausto en virtud de las exigencias del estudio;
- b) Cinismo, entendido como el desarrollo de una actitud insolente y distanciada en relación con el estudio;
- c) Competencia percibida, caracterizada por la percepción de que están siendo incompetentes como estudiantes.

El inicio de este síndrome en estudiantes puede ocurrir entonces, desde la etapa académica universitaria y durante el período de preparación para el trabajo; los procesos de enseñanza y aprendizaje exigen de los estudiantes una adaptación a constantes cambios sociales, como por ejemplo la evolución tecnológica y el conocimiento humano, varias son las dificultades vivenciadas por los estudiantes durante su formación: esquema de estudio, sensaciones experimentadas en clase y en las prácticas, sentimiento de desamparo en relación con el poder de los profesores, en la vida personal es posible identificar la falta de tiempo para las actividades recreativas, familiares, sociales con los amigos y personales.<sup>12</sup>

Este complejo fenómeno implica la consideración de variables interrelacionadas: estresores académicos, experiencia subjetiva de estrés, moderadores del estrés académico y finalmente, efectos del estrés académico.

Todos estos factores aparecen en un mismo entorno organizacional: la Universidad. En particular, este entorno sobre el que se centra esta investigación representa un conjunto de situaciones altamente estresantes debido a que el individuo puede experimentar, aunque sólo sea transitoriamente, una falta de control sobre el nuevo ambiente, potencialmente generador de estrés y, en último término, potencial generador –con otros factores- del fracaso académico universitario. Los escasos trabajos sobre el tema han demostrado la existencia de índices notables de estrés en las poblaciones universitarias, alcanzando mayores cuotas en los primeros cursos de carrera y en los períodos inmediatamente anteriores a los exámenes y siendo menor en los últimos.

Por otro lado, Kohn y Frazer<sup>13</sup> destacaron como estresores académicos más importantes las notas finales, el excesivo trabajo para casa, los exámenes y el estudiar para los mismos. Estudios posteriores (Celis y cols., 2001)<sup>14</sup> han coincidido en identificar los mismos principales estresores.<sup>15</sup>

### **2.3.1 Variables Moduladoras**

Entre los diferentes factores implicados en el estrés académico cabe incluir a los moderadores biológicos (edad, sexo...), psicosociales (patrón de conducta Tipo A, estrategias de afrontamiento, apoyo social...), psicosocioeducativos (autoconcepto académico, tipo de estudios, curso...) y socioeconómicos (lugar de residencia, disfrute de becas...). Dichas variables moduladoras inciden en todo el proceso del estrés, desde la aparición de los factores causales, hasta las propias consecuencias, por lo que unas y otras pueden contribuir a que se afronte el estresor con mayores probabilidades de éxito.

Centrándose en el grupo de variables moduladoras de tipo psicosocioeducativos, se incluyen aspectos como el autoconcepto académico, o diversas características asociadas al centro educativo al que pertenece (titulación, curso...).

En primer lugar, el autoconcepto académico entendido como el conjunto de conocimientos y actitudes que tenemos sobre nosotros mismos, las percepciones que el individuo se adjudica a sí mismo y las características o atributos que usamos para describirnos, es estudiado por su posible relación con el rendimiento académico de los estudiantes. Se ha relacionado positivamente con el rendimiento de los estudiantes, con su motivación para el estudio y con su estado de salud y bienestar, y negativamente con la ansiedad de evaluación, nivel de estrés académicamente percibido y la reactividad a dicho estrés. Sin embargo, a pesar de la profusión de estudios no existen datos concluyentes sobre la naturaleza exacta de la relación de ambas variables.

Por otro lado, teniendo en cuenta el curso como variable psicosocioeducativa relevante, debe destacar la correlación positiva existente entre el aumento del nivel académico y las distintas experiencias y grados del estrés académico.<sup>15</sup>

### **2.3.2 Consecuencias a corto y largo plazo**

El estrés académico afecta a variables tan diversas como el estado emocional, la salud física o las relaciones interpersonales, pudiendo ser vivenciadas de forma distinta por diferentes personas. A partir de la revisión de los estudios sobre el estrés académico, se puede distinguir en estos tres tipos principales de efectos: en el plano conductual, cognitivo y fisiológico. Dentro de cada uno de estos tres tipos, se encuentran a su vez efectos a corto y largo plazo.

En el plano conductual, Hernández, Pozo y Polo (1994) estudiaron cómo el estilo de vida de los estudiantes se ve modificado según se acerca el periodo de exámenes, convirtiéndose así sus hábitos en insalubres –exceso en el consumo de



cafeína, tabaco, sustancias psicoactivas como excitantes e, incluso, en algunos casos, ingestión de tranquilizantes-, lo que posteriormente, puede llevar a la aparición de trastornos de salud.

En el plano cognitivo, Smith y Ellsworth (1987, citado por Muñoz, 2003) comprobaron que los patrones emocionales y de valoración de la realidad variaban sustancialmente desde un periodo previo a la realización de los exámenes hasta el momento posterior al conocimiento de las calificaciones. Por otro lado, los sujetos del estudio de Hill y colaboradores (1987, citado por *Gump y Matthews, 1999*) percibieron subjetivamente más estrés dentro de la época de exámenes que fuera de ella.

Por último, respecto al plano psicofisiológico, son bien conocidos los trabajos que ponen de manifiesto la incidencia del estrés académico sobre problemas de salud; por ejemplo, Kiecolt-Glaser y colaboradores (1986, citado por Pellicer y cols., 2002) informan de la supresión de células T y de la actividad de las células Natural Killers (NK) durante periodos de exámenes (situaciones percibidas como altamente estresantes) en estudiantes de Medicina. Estos cambios son indicadores de una depresión del sistema inmunitario y, por tanto, de una mayor vulnerabilidad del organismo ante enfermedades.

Otro trabajo posterior (Glaser y cols., 1993) confirma los cambios en la respuesta inmune asociados con el estrés académico, en este caso, evidenciados por una baja actividad de los linfocitos T y de su respuesta ante los mitógenos. <sup>15</sup>

## 2.4 Fisiología de SQT/SQE

La respuesta fisiológica es la reacción que se produce en el organismo ante los estímulos estresores. Ante una situación de estrés, el organismo tiene una serie de reacciones fisiológicas que suponen la activación del eje hipofisopararrenal y del sistema nervioso vegetativo.

El eje hipofisopararrenal (HSP) está compuesto por el hipotálamo, que es una estructura nerviosa situada en la base del cerebro que actúa de enlace entre el sistema endocrino y el sistema nervioso, la hipófisis, una glándula situada asimismo en la base del cerebro, y las glándulas pararrenales, que se encuentran sobre el polo superior de cada uno de los riñones y que están compuestas por la corteza y la médula.

El sistema nervioso vegetativo (SNV) es el conjunto de estructuras nerviosas que se encarga de regular el funcionamiento de los órganos internos y controla algunas de sus funciones de manera involuntaria e inconsciente.

Ambos sistemas producen la liberación de hormonas, sustancias elaboradas en las glándulas que, transportadas a través de la sangre, excitan, inhiben o regulan la actividad de los órganos (Figura 2).



Fig. 2. Producción de hormonas por el sistema nervioso vegetativo y el eje hipofisoadrenal. <sup>16</sup>

### 2.4.1 Eje Hipofisoadrenal

Se activa tanto con las agresiones físicas como con las psíquicas y, al activarse, el hipotálamo segrega la hormona CRF (factor liberador de corticotropina), que actúa sobre la hipófisis y provoca la secreción de la hormona adenocorticotropa (ACTH). Esta secreción incide sobre la corteza de las glándulas suprarrenales, dando lugar a la producción de corticoides que pasan al torrente circulatorio y producen múltiple incidencia orgánica, como se verá más adelante. Los corticoides que se liberan debido a la ACTH son:

- *Los glucocorticoides*: El más importante es el cortisol que facilita la excreción de agua y el mantenimiento de la presión arterial; afecta a los procesos infecciosos y produce una degradación de las proteínas intracelulares. Tiene, asimismo, una acción hiperglucemiante (aumenta la concentración de

glucosa en sangre) y se produce un aumento de calcio y de fosfatos liberados por los riñones, y de lípidos.

- *Los andrógenos*: Son las hormonas que estimulan el desarrollo de las características secundarias masculinas y estimulan el aumento tanto de la fuerza como de la masa muscular. <sup>16</sup>

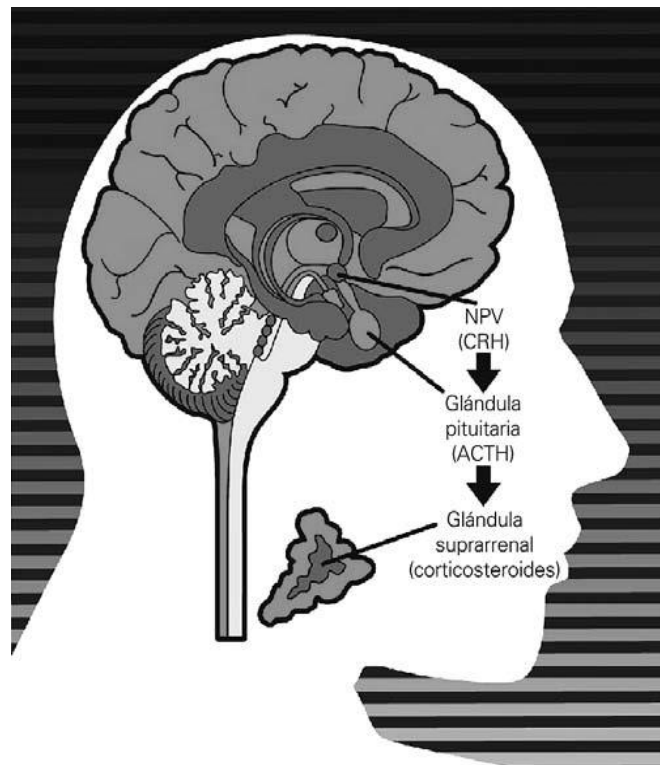
En los vertebrados, en esta respuesta participan: el sistema adrenomedular simpático (SAM), que incrementa la reactividad autónoma, en especial la cardiovascular; el sistema del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (HHA), cuya excitación genera deficiencias inmunológicas, inhibición del crecimiento, retraso en la maduración sexual, daño hipocampal, depresión, déficit cognitivos y emocionales, y el sistema serotoninérgico, que está relacionado con depresión, suicidio, agresión y abuso de sustancias psicotrópicas.

La activación del eje HHA genera los efectos conductuales y cognitivos más importantes y duraderos; este sistema puede reaccionar insuficientemente o en exceso, según el tipo de experiencia a la que se someta el individuo, y por su activación excesiva puede pasar de lo fisiológico a lo patológico; posiblemente, este sistema neuroquímico está implicado en el origen de las reacciones psiquiátricas al estrés social (ES). Para la activación de este sistema HHA, la estimulación sensorial aversiva, innata o aprendida, se integra primero en el tálamo.

Éste estimula la producción de la hormona liberadora de la corticotropina (CRH) en el hipotálamo, particularmente en el núcleo paraventricular (NPV). La CRH desencadena en el lóbulo anterior de la hipófisis la secreción de la hormona adenocorticotrópica (ACTH), que, por vía sanguínea, actúa sobre la corteza de las glándulas adrenales, lo que hace que éstas liberen las hormonas corticosteroideas, ya sean glucocorticoides (GC), mineralocorticoides (MC), u hormonas sexuales

(Fig. 3). Las hormonas de este eje se controlan a sí mismas por retroalimentación negativa, y su función es facilitar el afrontamiento del estímulo estresante, la adaptación comportamental y la preparación del sujeto para enfrentar situaciones similares en el futuro.

Conductualmente, el estrés agudo genera una excitación generalizada del organismo, mientras que el estrés crónico ejerce una función inhibitoria sobre el mismo; la inhibición de una gran variedad de comportamientos, como agresión, exploración, comportamiento sexual, etc., puede provocar ansiedad y depresión en los animales y los seres humanos; sin embargo, los animales pueden habituarse y llegar a ser capaces de modular su respuesta conductual o fisiológica ante la presentación repetida de un estímulo que se mantenga constante. <sup>17</sup>



**Fig. 3.** Eje hipotálamo-hipófisis-adrenal. Este eje hormonal se activa como parte del sistema de respuesta de estrés ante la estimulación aversiva. NPV: núcleo paraventricular; CRH: hormona liberadora de la corticotropina; ACTH: hormona adrenocorticotrópica. <sup>18,19,20</sup>

### 2.4.2 Sistema Nervioso Vegetativo

Este sistema mantiene la homeostasis del organismo. La activación simpática supone la secreción de catecolaminas, que son:

- La adrenalina segregada por parte de la médula suprarrenal, especialmente en casos de estrés psíquico y de ansiedad.
- La noradrenalina segregada por las terminaciones nerviosas simpáticas, aumentando su concentración principalmente en el estrés de tipo físico, en situaciones de alto riesgo o de agresividad.

El sistema nervioso autónomo en su división simpática es otro efector de la respuesta al estrés; la exposición del organismo a condiciones adversas genera activación de las neuronas preganglionares simpáticas, ubicadas en el asta intermedio lateral de los segmentos torácico 1 a lumbar 2 de la médula espinal, y liberación concomitante de noradrenalina por las neuronas posganglionares simpáticas; asimismo, la activación simpática estimula a las células cromafines de la médula de las glándulas suprarrenales a que secreten adrenalina al torrente sanguíneo, la adrenalina aumenta las tasas cardíaca - respiratoria y el flujo sanguíneo a los músculos, con lo que prepara al organismo para emitir una de dos respuestas, pelear o huir, ambos tipos hormonales, glucocorticoides y catecolaminas, liberados durante la exposición del organismo al estrés, ejercen funciones inmunomoduladoras.<sup>9</sup>

Estas hormonas son las encargadas de poner el cuerpo en estado de alerta preparándolo para luchar o huir. Son las que permiten enlazar el fenómeno del estrés con los fenómenos psicofisiológicos de la emoción. Ambas intervienen en los siguientes procesos:

- Dilatación de las pupilas.
- Dilatación bronquial.
- Movilización de los ácidos grasos, pudiendo dar lugar a un incremento de lípidos en sangre (posible arterioesclerosis).
- Aumento de la coagulación.
- Incremento del rendimiento cardíaco que puede desembocar en una hipertensión arterial.
- Vasodilatación muscular y vasoconstricción cutánea.
- Reducción de los niveles de estrógenos y testosterona, que son hormonas que estimulan el desarrollo de las características sexuales secundarias masculinas.
- Inhibición de la secreción de prolactina, que influye sobre la glándula mamaria.
- Incremento de la producción de tiroxina, que favorece el metabolismo energético, la síntesis de proteínas, etc. <sup>16</sup>

### **2.4.3 Sistema Nervioso Central y Sistema Inmunológico**

El estrés oxidativo es uno de los principales atributos patológicos durante la isquemia y la inflamación y constituye una de las posibles causas de enfermedades como el accidente cerebrovascular, la lesión medular, el traumatismo cerebral y la esclerosis múltiple. El estrés oxidativo resulta de la generación de gran cantidad de derivados de especies reactivas del oxígeno (ERO) durante la enfermedad patológica, lo que puede provocar degradación de proteínas, lípidos y ácidos nucleicos y, por tanto, la muerte celular por necrosis o apoptosis. Cuando las ERO exceden sus niveles normales, pueden contribuir a un trastorno indiscriminado de la integridad estructural y funcional de las células, y a la modificación del ADN celular, de las proteínas y de los lípidos. Sin embargo, las células tienen una variedad de mecanismos de defensa antioxidantes y reparan la acción de las ERO producida durante el metabolismo anaeróbico del cerebro.

En algunas circunstancias, estos sistemas fallan y el estrés oxidativo provoca la producción de ERO oxidantes, que inhiben las defensas del cuerpo debido a un desequilibrio en la producción de prooxidantes y radicales libres. El estrés oxidativo aumenta gradualmente durante la respiración anaeróbica en un marco de isquemia y revascularización.

La inflamación es la primera respuesta del sistema inmunitario a la invasión de patógenos, ya que participa en la protección del tejido contra estos agentes nocivos y favorece la curación; generalmente es beneficiosa para el organismo porque limita la supervivencia y la proliferación de agentes destructivos, fomenta la reparación del tejido y recupera y mantiene los niveles de energía necesarios para la supervivencia de éste.

Sin embargo, una respuesta inflamatoria prolongada y exacerbada mediada por citocinas proinflamatorias potencialmente citotóxicas, como la interleucina-1 beta (IL-1 $\beta$ ), el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), el óxido nítrico (ON) y la ciclooxigenasa- 2 (COX-2), pueden ser muy perjudiciales tanto para el tejido periférico como para el nervioso.

Se considera el SNC como un lugar inmune privilegiado. En general, un estímulo equivalente en el parénquima de los tejidos periféricos lleva a una respuesta inflamatoria muy sutil en el parénquima nervioso. Parte de este privilegio inmune se asocia a conexiones de la vasculatura cerebral (barrera hematoencefálica), responsables de limitar la entrada de moléculas grandes y células circulantes en el parénquima nervioso.

Durante la respuesta inflamatoria aguda en el SNC se produce el reclutamiento de neutrófilos y macrófagos en el lugar de la lesión. La microglía (macrófagos residentes del SNC) desempeña un papel importante durante este proceso. Tras la lesión, las células endoteliales expresan moléculas de adhesión como selectinas P y E, que interactúan con receptores ubicados en la membrana de neutrófilos, se



adhieren al endotelio, cruzan la pared vascular y penetran en el parénquima nervioso. Tras la infiltración de los neutrófilos, los monocitos emigran a la región nerviosa dañada, donde las quimiocinas son sintetizadas por las células ubicadas en esta región y guían la migración de células inflamatorias desde el flujo sanguíneo a la región dañada. Entonces, la microglía responde rápidamente a la lesión, retrae sus extensiones y adquiere una forma ameboide. Estas células son fagocitos importantes para la eliminación de residuos y la liberación de un gran número de mediadores inflamatorios.<sup>21</sup>

A primera vista, el sistema nervioso central y el sistema inmune están organizados en forma diferente. Generalmente se considera al cerebro como el centro de mando que recibe y envía señales eléctricas bajo ciertos patrones semejantes a una red telefónica. En contraste, el sistema inmune está descentralizado, y los diferentes órganos que lo componen (bazo, médula ósea, timo y ganglios linfáticos) están diseminados por todo el organismo. Este sistema inmune interviene vía torrente sanguíneo para proteger al organismo de los patógenos que pueden producir diferentes enfermedades. Sin embargo, el sistema nervioso central y el sistema inmune son más similares que diferentes, sobre todo en su manera de recibir, reconocer e integrar las señales del ambiente exterior. Ambos sistemas tienen elementos sensoriales que reciben información del exterior y de otras partes del organismo, así como elementos motores que producen la respuesta apropiada.

22

*Neuromoduladores:* son mediadores secretados por las terminales nerviosas, y actúan solamente como moduladores de las respuestas de células efectoras adyacentes o de otros neurotransmisores o mediadores.

*Neurohormonas:* son mediadores secretados por neuronas hipotalámicas, por células de la neurohipófisis o por ciertas glándulas endocrinas, dentro de la circulación general. Las neurohormonas están reguladas por el SNC y son capaces de actuar a distancia; entre este grupo de mediadores se encuentran

también las moléculas producidas por los leucocitos al ser expuestos al lipopolisacárido bacteriano del virus de la enfermedad de Newcastle; estos productos leucocíticos son muy similares, tanto antigénica como estructural y funcionalmente, a las beta, alfa y gamma endorfinas. Además, estos leucocitos producen ARNm para la síntesis de proopiomelanocortina, la hormona precursora de la adrenocorticotropina (ACTH).

*Secreciones paracrinas:* este tipo de mediadores los sintetizan células específicas, como los macrófagos o los linfocitos, y los liberan dentro de microambientes locales. Las secreciones paracrinas actúan sobre receptores de células blanco cercanas a las células secretoras. Este tipo de mediadores pueden actuar como neurotransmisores en un sitio y como secreciones paracrinas en otro, ejemplos de ellos son el polipéptido vasoactivo intestinal y el factor liberador de la corticotropina.

*Citoquinas:* son mediadores proteicos secretados por células del sistema inmune, por células vasculares endoteliales, por astrocitos y microglia del SNC e incluso por algunas neuronas. Las citoquinas a veces actúan localmente como secreciones paracrinas (ej. la interleuquina-2), en otras ocasiones actúan a distancia, como hormonas (ej. la interleuquina 1b), y en otras, se desempeñan como neuromoduladores centrales. Sus funciones son regular la respuesta inmune a una lesión o una infección, y generar señales para el crecimiento, diferenciación, activación y muerte celular dentro del sistema inmune.

Las citoquinas establecen contacto con el cerebro mediante el sistema vascular, debido a que pueden cruzar la barrera hematoencefálica y penetrar al SNC por las estructuras circunventriculares; las estructuras nerviosas que más rápidamente se activan con la presencia de las citoquinas son los paraganglios y el núcleo del tracto solitario. El principal mecanismo que utilizan las citoquinas para comunicarse con el cerebro es la activación de segundos mensajeros y sus respectivas enzimas, entre ellos el óxido nítrico y su sintasa, y la prostaglandina y su enzima, la cicloxigenasa.

Los principales efectos de las citoquinas sobre el SNC se ejercen a nivel neuroquímico, pues provocan aumento en los metabolitos de la serotonina y de la norepinefrina. Mediante los cambios neuronales, las citoquinas son capaces de generar cambios conductuales importantes, dirigidos específicamente a la adaptación y al mantenimiento de la homeostasis, como el aumento del sueño, la fatiga, la disminución del apetito y del deseo sexual.

Las citoquinas pueden provocar aumentos en los niveles sanguíneos de glucocorticoides, al mismo tiempo que se incrementa el pico de la respuesta inmune de muchos antígenos; este incremento es atribuido al aumento del factor liberador de glucocorticoides derivado de los linfocitos y de la IL-1. La IL-2 (interleuquina-2), una citoquina producida por las células Th, parece ejercer efectos sobre las células neuroendocrinas y las neuronas; estimula la producción de ACTH por parte de las células de la adenohipófisis y su administración a seres humanos en pruebas clínicas provoca aumento en la ACTH y el cortisol plasmático, lo cual indica que puede afectar el HHA *in vivo*. Otro tipo de citoquinas son los interferones, los cuales interactúan con receptores específicos de numerosas células. Este tipo de moléculas inmunes, especialmente los interferones alfa y beta, pueden inducir la producción de corticosteroides en las células de la glándula suprarrenal y, además, el interferón alfa puede inhibir la producción de testosterona de las células intersticiales de Leydig.

Los interferones también actúan como neuromoduladores, por ejemplo, el interferón alfa aumenta la excitabilidad de neuronas en cultivo y altera la actividad eléctrica de neuronas en muchas regiones (corteza cerebral, hipocampo dorsal, hipotálamo ventromedial y núcleos parafasciculares talámicos).<sup>23</sup>

## 2.5 Alteraciones Fisiológicas y Problemas Crónico-Degenerativos

El endotelio vascular es una estructura que reviste el interior de los vasos sanguíneos y posee diversas funciones, tales como: permitir el paso de moléculas hacia los órganos y tejidos, la coagulación sanguínea, la liberación de agentes vasoactivos y la angiogénesis. Estas funciones se realizan con la participación de moléculas, entre las que se encuentran receptores acoplados a proteínas G (que tienen diversos efectos), la prostaciclina (inhibe la agregación plaquetaria), la endotelina (acción vasoconstrictora); el óxido nítrico (vasodilatador), entre otras moléculas.

Las células endoteliales responden a diferentes estímulos, como la presión sanguínea, la hipoxia y radicales libres. Los radicales libres participan en diversas funciones biológicas, por ejemplo activan a las proteínas AP-1, AP-2 que modulan la proliferación celular y la morfogénesis; aunado a lo anterior se sabe que las especies reactivas de oxígeno son capaces de modular las PKC (proteína cinasa C), que influyen en el crecimiento celular, activación de citocinas y en la angiogénesis, procesos que cuando se intensifican dan origen a diferentes patologías relacionadas con el lecho vascular como son la aterogénesis e hipertensión. Esto se debe a que los radicales de oxígeno actúan aumentando la expresión de endotelina-1 (ET-1), óxido nítrico sintasa inducible (iNOS) y del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF).

Como ejemplo de patologías que están relacionadas con la disfunción endotelial y estrés oxidativo se encuentra el síndrome metabólico pre-diabético, esta es una patología que se caracteriza por presentar niveles elevados del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) teniendo como consecuencia el incremento de especies reactivas de oxígeno.<sup>24</sup>

Con relación a la hipertensión se ha encontrado que ésta se eleva por la acción de radicales libres, debido a que inhiben la producción del óxido nítrico en el endotelio. Es indudable que tanto las ERO's como las de nitrógeno (RNS) están asociadas con el daño encontrado en las paredes vasculares, existiendo a la fecha controversia en si son origen o consecuencia de las patologías, ya que existen datos experimentales que soportan ambas teorías, independientemente de eso, las principales fuentes de producción de oxidantes en la pared vascular son (Figura 4):

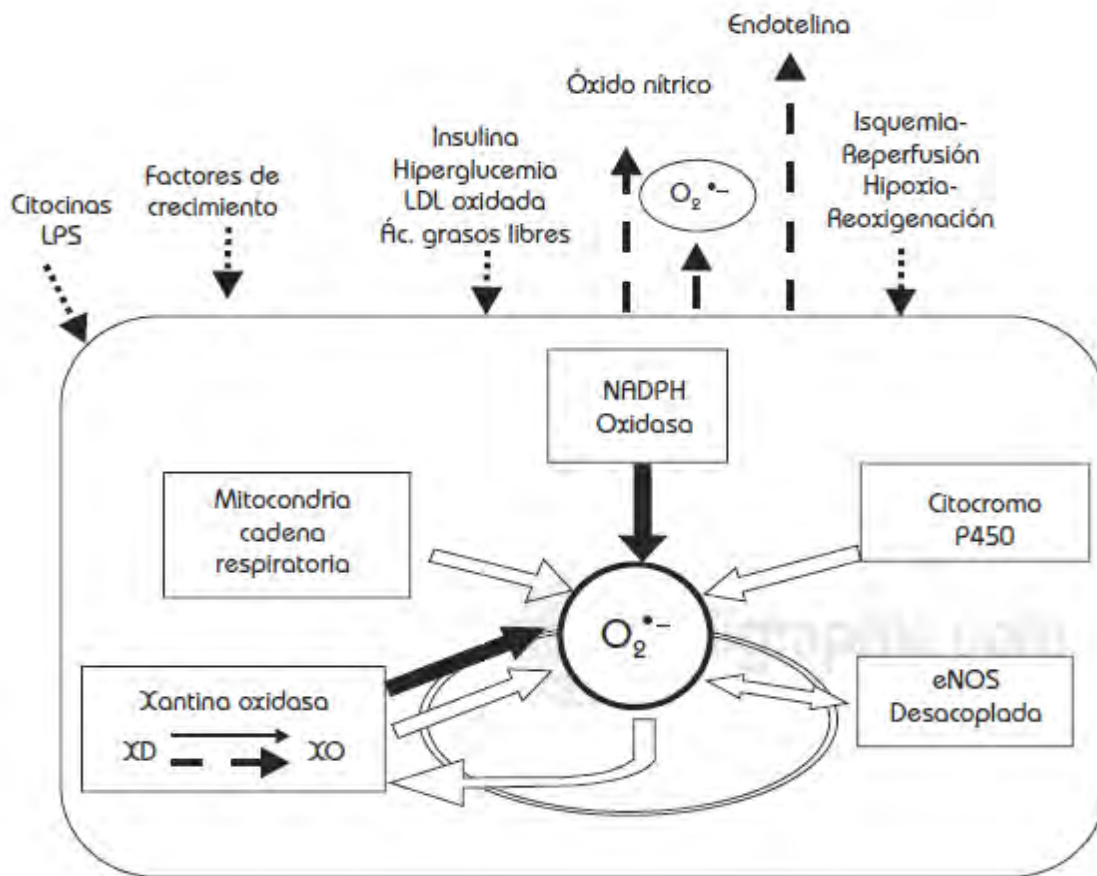


Fig 4. Fuentes endoteliales de radicales libres. <sup>25</sup>

- 1) NAD(P)H oxidasas (Nox). Neutrófilos, monocitos, macrófagos, fibroblastos de la adventicia, células de músculo liso vascular y células endoteliales contienen enzimas NAD(P)H oxidasas asociadas a la membrana plasmática, estas enzimas utilizan NADH o NAD(P)H como donadores de electrones para generar superóxido.
- 2) Xantina oxidasa. Esta enzima utiliza xantina o hipoxantina para originar ácido úrico, existe en dos formas a) Deshidrogenada, que origina NADH y b) Oxidasa que genera superóxido.
- 3) Sintasa de óxido nítrico (NOS). NOS endotelial es un homodímero, cada monómero está constituido por un dominio de reductasa (con sitios de enlace para NADPH, FAD y FMN) y por un dominio oxigenasa (conteniendo Zn, tetrahydrobiopterina, hemo y L-arginina) que están unidas por una región a la que se enlaza la calmodulina. En ausencia de cofactores, tales como la tetrahydrobiopterina eNOS puede desacoplarse y reducir oxígeno molecular en lugar de transferir electrones a la arginina y por esta razón generando superóxido.
- 4) Mieloperoxidasa. Esta es una hemoenzima que cataliza la conversión de Cl<sup>-</sup> a ácido hipocloroso (HOCl), el sistema puede originar 3 clorotirosina, clorohidrinas de colesterol y ácidos grasos y radicales tirosilos que pueden participar en la oxidación secundaria de LDL.
- 5) Lipooxigenasas. Son enzimas dioxigenasas que catalizan la inserción estereoespecífica de oxígeno molecular en ácidos grasos poliinsaturados. Doce y 15 lipooxigenasa oxigena ácidos grasos esterificados con colesterol y fosfolípidos, in vitro 15-lipooxigenasa puede oxidar LDL a través de mecanismos enzimáticos directos y de reacciones no enzimáticas indirectas.

- 6) Respiración mitocondrial. Como producto lateral del flujo de electrones a través de la cadena de transporte electrónico mitocondrial, 1-2% del oxígeno molecular puede ser convertido a superóxido, esto sucede primariamente a nivel complejo I (NADH deshidrogenasa) y del complejo III (ubiquinona-citocromo bc1).
- 7) Metales de transición. Metales como fierro y cobre son catalizadores fuertes para reacciones de oxidación en la presencia de hidroperóxidos.
- 8) Otros oxidantes. A los radicales lipoperoxilo se les propone como los principales mediadores de lipoperoxidación.<sup>25</sup>

La influencia del estrés oxidativo (EOx) en el proceso de envejecimiento humano es tema de discusión en las investigaciones recientes. Originalmente, en la teoría de los radicales libres (RL) se propuso que la acumulación de daño oxidativo en las macromoléculas, propiciado por una inadecuada protección contra las especies reactivas de oxígeno (EROs) derivadas del metabolismo aeróbico, constituye el factor principal que da origen al envejecimiento e incrementa la vulnerabilidad para enfermedades crónico-degenerativas (ECD).

Se ha demostrado que el malondialdehído (MDA), un producto derivado de la peroxidación lipídica, y el daño oxidativo al ADN se incrementan durante el envejecimiento. Adicionalmente, se ha demostrado que el aumento en el daño oxidativo a biomoléculas, la insuficiente capacidad de reparación de las lesiones producidas y la disminución en el nivel y actividad de enzimas y antioxidantes exógenos, son factores que contribuyen en la etiopatogenia de enfermedades como diabetes mellitus tipo 2 (DM) y sus complicaciones, hipertensión arterial (HTA), enfermedad cardiovascular (ECV), aterosclerosis, cáncer, desórdenes neurodegenerativos, osteoartritis (OA), osteoporosis, enfermedades del sistema inmune e inflamación, entre otras.<sup>26</sup>

La instauración del proceso de estrés oxidativo ocurre por la existencia de un desequilibrio entre los sistemas oxidativos y los mecanismos antioxidantes, a favor de los primeros, llevando a la generación de grandes cantidades de radicales libres o detrimento de la velocidad de neutralización de éstos. Este proceso conduce a la oxidación de biomoléculas con la consiguiente pérdida de sus funciones biológicas; así como al descontrol homeostático junto al potencial daño oxidativo contra las células y tejidos. La cronicidad del estrés oxidativo conlleva importantes implicaciones en el desarrollo de las enfermedades crónicas no transmisibles, tales como la obesidad, la aterogénesis, la diabetes, los trastornos neurodegenerativos y el cáncer (Fig. 5).<sup>6</sup>



**Fig. 5.** La superación de los sistemas pro-oxidantes por los antioxidantes favorece la saturación del estrés oxidativo, caracterizado por la producción exacerbada de radicales libres (RL) y especies reactivas (no radicales) de oxígeno (ERO) o de óxido de nitrógeno. Esta situación conlleva el desarrollo de daños oxidativos, por medio de la oxidación de las biomoléculas y/o por la alteración de la homeostasis. A su vez, los daños oxidativos, están involucrados en la etiología de enfermedades crónicas no transmisibles.<sup>6</sup>



### 2.5.1 Hiperglicemia (Diabetes)

La diabetes mellitus (DM) es una enfermedad sistémica, crónico-degenerativa de carácter heterogéneo con grados variables de predisposición hereditaria y con la participación de diversos factores ambientales.

Se caracteriza por hiperglucemia crónica debido a la deficiencia en la producción o acción de la insulina, con efectos sobre el metabolismo intermedio de carbohidratos, lípidos y proteínas. Suelen distinguirse dos formas principales de DM, la tipo 1 (DM1) y la tipo 2 (DM2), la primera es debida principalmente a una reacción de tipo autoinmune, donde se da una destrucción selectiva de las células beta del páncreas, productoras de insulina cuya ausencia en el organismo conduce a la hiperglucemia crónica, la cual sólo se corrige con la administración de insulina, de ahí que se le denomine también diabetes mellitus dependiente de insulina. Por otro lado, la DM2 mantiene una capacidad residual de secreción de insulina acompañada de resistencia en los tejidos, la cual no es superada por la cantidad de insulina producida y por lo tanto lleva también a la hiperglucemia crónica.<sup>27</sup>

La DM2 se presenta en los sujetos adultos y cursa con resistencia periférica a la insulina, por lo que la terapia está encaminada a reforzar la sensibilidad a la hormona. La DM por su magnitud y trascendencia es considerada un problema de salud pública a nivel mundial, tanto en los países desarrollados como en aquéllos en vías de desarrollo, se tiene registrado que en 1955 existían 135 millones de diabéticos en el mundo y se tiene estimado que para el año 2025 serán 300 millones.<sup>28</sup>

### 2.5.1.1 Incidencia en México

La diabetes se está convirtiendo rápidamente en la epidemia del siglo XXI y en un reto de salud global. Estimaciones de la Organización Mundial de la Salud indican que, a nivel mundial, de 1995 a la fecha casi se ha triplicado el número de personas que viven con diabetes, con cifra actual estimada en más de 347 millones de personas con diabetes. De acuerdo con la Federación Internacional de Diabetes, China, India, Estados Unidos, Brasil, Rusia y México, son –en ese orden– los países con mayor número de diabéticos.<sup>29</sup>

En México, la edad promedio de las personas que murieron por diabetes en 2010 fue de 66.7 años, lo que sugiere una reducción de 10 años. Las estimaciones existentes son muy variables con cálculos de costos de atención por paciente que van desde 700 hasta 3 200 dólares anuales, lo que se traduce en 5 a 14% del gasto en salud destinado a la atención de esta enfermedad y sus complicaciones, inversión que de acuerdo con la Federación Internacional de Diabetes se relaciona directamente con la tasa de mortalidad por esta causa.<sup>29, 30, 31</sup>

Los estilos de vida poco saludables son altamente prevalentes entre niños, adolescentes y adultos mexicanos, propiciando un aumento importante de la obesidad y sobrepeso, principal factor de riesgo modificable de la diabetes. Así, la prevalencia de la diabetes en esta población ha incrementado sustancialmente en las últimas décadas: en 1993 la prevalencia de los diabéticos con diagnóstico conocido en población mayor de 20 años fue de 4.0%, mientras que en 2000 y 2007 se describió una prevalencia del 5.8 y 7%, respectivamente.<sup>32</sup> Por otro lado, de acuerdo con las encuestas nacionales de esos mismos años, se ha demostrado la alta prevalencia de condiciones comórbidas en la población diabética y problemas en la calidad de la atención, lo cual contribuye de manera importante a la mayor incidencia de complicaciones macro y microvasculares.<sup>33, 34</sup> Las estrategias de prevención implementadas a escala poblacional en países con elevado riesgo que logren modificar estilos de vida -en particular en la dieta, actividad física y tabaquismo- pueden ser altamente costo efectivas al reducir la

aparición de la diabetes y retrasar la progresión de la misma. México tiene condiciones de alto riesgo, por lo que se han impulsado políticas intersectoriales relacionadas con la salud alimentaria y con ello combatir uno de los más importantes factores de riesgo, la obesidad. Al mismo tiempo se han diseñado, ya desde hace más de una década, estrategias –PREVENIMSS, PREVENISSSTE, grupos de autoayuda, Unidades de Especialidades Médicas para Enfermedades Crónicas, entre otras– al interior de las principales instituciones de salud con el propósito de mejorar la atención que se otorga a los pacientes que ya padecen la enfermedad.<sup>33</sup>

De acuerdo con la Federación Internacional de la Diabetes (IDF, por sus siglas en inglés), en 2011 murieron 4.8 millones de personas a consecuencia de la diabetes, que gastaron 471 billones de dólares en atención médica y la mitad, tenía menos de 60 años de edad (IDF, 2012). Por su parte, la OPS y OMS señala que esta enfermedad se encuentra entre las principales causas de muerte y discapacidad en la región de las Américas (OPS y OMS, 2012).

En 2011, en México de cada 100 mil personas que mueren, 70 fallecieron por diabetes; las tasas de mortalidad más altas se ubican en el Distrito Federal (99.57 de cada 100 mil personas), Veracruz (84.35 de cada 100 mil) y Puebla (81.57 muertes), mientras en Quintana Roo, Chiapas y Baja California Sur se presentan las más bajas (35.19, 45.22 y 46.98 de cada 100 mil personas, respectivamente); la diferencia entre los estados con la tasa más alta y más baja –Distrito Federal y Quintana Roo– es casi del triple (Figura 6).<sup>35</sup>



INEGI (2012). Estadísticas de mortalidad. Base de datos; y CONAPO (2013). *Proyecciones de la población de México 2010, 2050*. Procesó INEGI

**Fig. 6. Tasa de mortalidad observada en la población por diabetes mellitus, por entidad federativa 2011<sup>35</sup>**

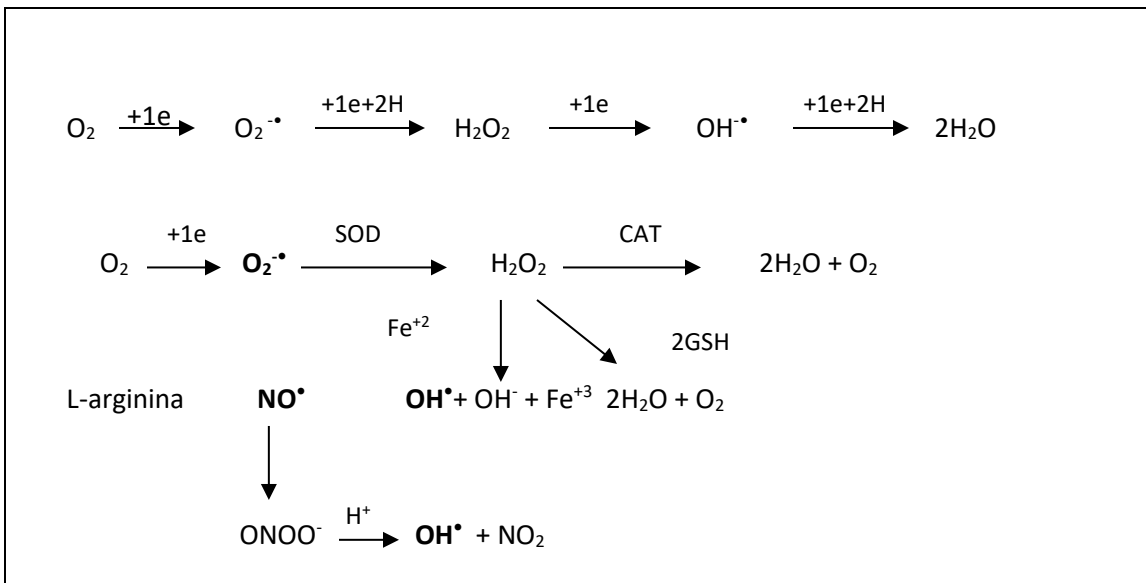
### 2.5.1.2 Estrés oxidativo y diabetes mellitus

El estrés oxidativo (EO) es un proceso caracterizado por un desequilibrio bioquímico entre la producción de radicales libres (RL) o especies reactivas con respecto a los antioxidantes a favor de los primeros con implicaciones en la homeostasis del organismo por daño a nivel celular, tisular y sistémico. El EO ha sido asociado con el mecanismo fisiopatológico de más de 100 enfermedades crónico-degenerativas, entre las que se pueden destacar a la aterosclerosis, el cáncer, la artritis reumatoide, enfermedad de Alzheimer y la DM. Para la mejor comprensión de los mecanismos bioquímicos que involucran a la hiperglucemia con el EO en la diabetes, es necesario precisar algunos conceptos.

Químicamente, un RL se define como un átomo o molécula que en su último orbital presenta un electrón no apareado, por lo cual es una especie altamente inestable y reactiva que precisa de obtener el átomo que le falta de las moléculas vecinas, y dependiendo de dónde y cuánto se genere puede estabilizarse tomando el electrón que requiere de las biomoléculas próximas a él, si esto sucede, se puede afectar la fisiología de las células al oxidar a los lípidos de membrana, a los carbohidratos, a las proteínas e incluso al ADN, lo cual sería uno de los mecanismos de daño del EO.

Sin embargo, los RL no son moléculas que deban considerarse estrictamente como dañinas, ya que se generan de manera natural durante el metabolismo, el proceso de respiración, en la fagocitosis, en las reacciones donde intervienen enzimas de la familia de las NADPH oxidasas asociadas al metabolismo del ácido araquidónico como la ciclooxigenasa, la lipooxigenasa, el citocromo P450 y como respuesta a la exposición a exógenos como los rayos UV, radiaciones ionizantes, la contaminación ambiental, el humo de cigarrillo, el ejercicio excesivo, entre otros.

Los principales RL que se originan son los derivados de la respiración aerobia y se denominan especies reactivas de oxígeno (EROs), los cuales se forman por la reducción secuencial del oxígeno, originando primero al ion radical superóxido, posteriormente al peróxido de hidrógeno (que no es un radical como tal, pero es una especie muy oxidante) y finalmente al radical hidroxilo que es el más reactivo de todos. (Fig. 7)



**Fig. 7.** En la primera parte de la figura se observa la reacción de reducción secuencial del oxígeno con la generación de radicales libres de oxígeno, los cuales pueden ser convertidos hasta agua, sin daño para el organismo o bien, pueden interactuar con otros compuestos y propiciar la generación de especies oxidantes más dañinas con efectos negativos para las células. SOD: superóxido dismutasa, CAT: catalasa; GSH: glutatión; NOS: óxido nítrico sintetasa. <sup>27</sup>

El producto final de la cadena de reacciones, puede ser la molécula de agua, en cuyo caso hay menores posibilidades de daño al organismo; sin embargo considerando que este es un sistema dinámico, es probable que se den otras interacciones bioquímicas que conduzcan a la generación y acumulación de RL en lugar de detoxificar a las células; condiciones como la presencia de iones metálicos reductores, compuestos derivados de nitrógeno o deficiencia en los donadores de electrones necesarios para remover o estabilizar a los RL puede causar un exceso de éstos.

La primera manifestación clínica que presenta una persona para ser diagnosticada como diabética es la elevación de los niveles de glucosa en sangre conocida también como hiperglicemia.

La glucosa puede dañar irreversiblemente el endotelio vascular por diferentes mecanismos:

1. Un incremento en la concentración de glucosa intracelular seguida de un flujo aumentado hacia el interior de la célula, que implica cambios cuantitativos y cualitativos a nivel de membrana.
2. Un aumento en el proceso de glicosilación no enzimática (GNE).
3. Un incremento del estrés oxidativo (EO) causado por la glucoxidación y la autoxidación de la glucosa. <sup>27</sup>

### **2.5.1.3 Obtención de AGE (Advanced Glycosylation End Product)**

Cuando las concentraciones de glucosa se mantienen altas durante varias semanas, ya sea porque el paciente no ha sido tratado, o no ha logrado un buen control metabólico, o han fallado los mecanismos enzimáticos de detoxificación, los productos inestables que se producen en la cascada de reacciones se estabilizan y se transforman en los llamados productos finales de glicosilación internacionalmente reconocidos como AGE (Advanced Glycosylation End Product), que no retornan a sus sustratos de origen después de haber logrado que disminuyan los niveles de glucosa.

Las complicaciones vasculares son asociadas precisamente con los AGE, formados lentamente durante meses y años sobre las proteínas estructurales de vida media larga, por ejemplo, colágeno y lente cristalino, antes de que se observen sus efectos acumulativos.

Actualmente se reconocen condiciones metabólicas tales como la dislipidemia, el estrés oxidativo (EO), que contribuyen a la presencia y aumento de los AGE. La formación de especies reactivas de oxígeno (ERO) favorece el incremento del EO, que condiciona por sí mismo toda una serie de cambios celulares y tisulares que,

unido a la hiperglicemia, dislipidemia y la hemostasia, desencadena toda una serie de eventos que conllevan al daño vascular.

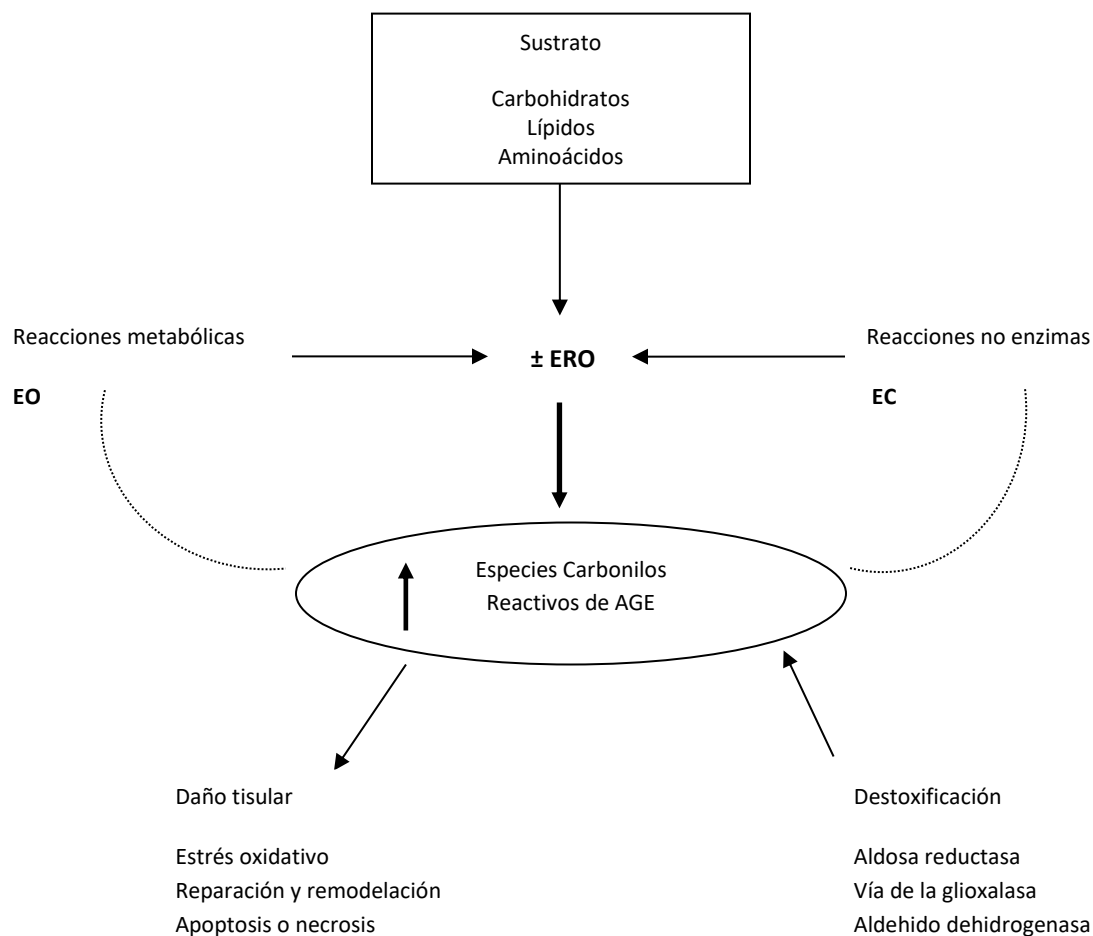
La hiperglicemia tiene un efecto nocivo sobre las enzimas que participan en el sistema antioxidante de defensa (superóxido dismutasa, catalasa y *glutación* peroxidasa dependiente de selenio) conllevando así a un aumento de radicales libres, incremento que se ve favorecido también por el propio proceso de GNE. Se ha reportado un aumento del EO en los diabéticos, que conduce a la peroxidación y oxidación de lípidos, lipoproteínas, y carbohidratos.

En 1991 se introduce la hipótesis del estrés carbonílico (EC) la cual pone de manifiesto que el EO puede incrementar la formación de subclases de AGE y que este proceso es una fuente permanente y acumulativa de daño oxidativo sobre las proteínas de larga vida. El EC consiste en la producción de especies reactivas de carbonilo formadas a partir de pequeñas moléculas de carbono tanto por vía enzimática o metabólica (EO) como por vía no enzimática sin participación del oxígeno. La concentración del estado estacionario de estas especies va a estar determinada por las velocidades relativas de producción y de detoxificación.

El aumento de ellas conduce de manera acelerada a la modificación química de las biomoléculas y a toda una serie de eventos relacionados con el daño vascular tales como: crecimiento celular, reparación y remodelación de tejido, apoptosis y necrosis (Fig. 8). La diferencia entre EO y EC dependerá precisamente de la naturaleza de los compuestos carbonilos. Si son derivados exclusivamente de reacciones de oxidación tendremos presente el EO, pero sí lo son en su totalidad o en parte de procesos no oxidativos estaremos en presencia del EC. Entre los AGE oxidativos se encuentran la pentosidina y la carboximetil-lisina (CML), y entre los no oxidativos tenemos las 3 deoxiglucosonas (3DG) y el metilglioxal (MGO). Cabe señalar que la CML también es obtenida en la peroxidación de los ácidos grasos poli-insaturados durante la peroxidación lipídica, así vemos que la DM es no sólo



una enfermedad de disfunción metabólica, sino que está asociada también con la alteración química de los carbohidratos, proteínas y lipoproteínas.<sup>36</sup>



**Fig. 8.** Vías alternativas de producción de AGE<sup>36</sup>

#### 2.5.1.4 Mecanismos bioquímicos del EO y Diabetes Mellitus

El equilibrio entre oxidantes y antioxidantes se ve alterado en los sujetos diabéticos, independientemente del grupo de estudio, ya que se observa una disminución en la actividad de los antioxidantes, mientras se da un incremento de los productos de oxidación, el cual es detectable con técnicas más finas o cuando

existe mayor daño e incluso complicaciones. Al respecto, se ha propuesto la determinación de los marcadores biológicos de EO en los sujetos diabéticos como parte del protocolo diagnóstico y pronóstico, además de recomendar el uso de antioxidantes con fines preventivos y terapéuticos en estos enfermos. En este sentido, el EO presente en los sujetos diabéticos se asocia con la hiperglucemia crónica que caracteriza a esta enfermedad, ya que ante un exceso de glucosa circulante se activan varias vías metabólicas no muy usuales en el organismo, lo que conduce a la generación de otros metabolitos entre los cuales se encuentran RL de oxígeno.

Durante la autooxidación de la glucosa se generan productos oxidantes a partir de la enolización de la glucosa, de entre ellos se ha demostrado que el gliceraldehído en presencia de metales pesados, como el  $Fe^{+2}$ , puede formar el radical anión superóxido, y éste, como se ilustra en la figura 5 puede ser convertido en agua a través de las enzimas antioxidantes o generar otros radicales más dañinos dependiendo de las condiciones.

Con relación a la vía del sorbitol, se propone que, dados los niveles altos de glucosa circulantes en la sangre, se sigue la vía metabólica de la enzima aldosa reductasa, ésta es de baja afinidad a concentraciones normales de glucosa, genera sorbitol a partir de la glucosa y utiliza al NADPH (nicotinamida adenindinucleótido fosfato) como cofactor. Debido a que el potencial antioxidante del glutatión depende del suministro de NADPH (pues lo requiere para su regeneración), el flujo de este cofactor por otra vía, como la del sorbitol, altera el balance oxidantes-antioxidantes hacia el lado de los primeros propiciando EO.

Además, el sorbitol así generado tiene efectos sobre la fisiología de las células, que toman libremente la glucosa (y que contienen la enzima aldosa reductasa) como son el lente del cristalino, las neuronas, los glóbulos rojos y las nefronas, que sufren cambios osmóticos y en la permeabilidad por el incremento de sorbitol, propiciándose la opacidad en el cristalino, la disminución en la velocidad de

conducción nerviosa, alteraciones de las funciones de la nefrona, etc; complicaciones típicas de los pacientes diabéticos.<sup>27</sup>

### 2.5.2 Obesidad

La obesidad es una enfermedad crónica que se caracteriza por un aumento de grasa y en consecuencia un aumento de peso, como resultado de un desequilibrio entre el consumo y el gasto energético, por un periodo prolongado de tiempo. Es un problema de salud pública asociado no solamente con una esperanza de vida menor, sino con el riesgo de contraer una serie de enfermedades, que además de trastornos físicos, conllevan alteraciones funcionales, emocionales y sociales.

En este trastorno participan factores ambientales y genéticos en una interacción compleja de variables que incluyen influencias psicológicas, culturales y mecanismos fisiológicos reguladores. Es un fenómeno muy complejo que tiene relación con el nivel socioeconómico de las personas, requiriendo para su manejo todo un abordaje interdisciplinario. Este nivel socioeconómico influirá decisivamente desde la infancia y afectará la calidad de vida de la persona toda su vida.<sup>34</sup>

Es una enfermedad de etiología multifactorial de curso crónico en la cual se involucran aspectos genéticos, ambientales y de estilo de vida. Se caracteriza por un balance positivo de energía, que ocurre cuando la ingestión de calorías excede al gasto energético, ocasionando un aumento en los depósitos de grasa corporal y, por ende, ganancia de peso.

La obesidad es el principal factor de riesgo para el desarrollo de diabetes tipo 2, enfermedades cardiovasculares (especialmente las cardiopatías y los accidentes vasculares cerebrales), hipertensión arterial, dislipidemias, enfermedades osteoarticulares y ciertos tipos de cáncer, como el de mama y próstata. En los niños, la obesidad infantil se asocia a una mayor probabilidad de muerte prematura, así como de obesidad y discapacidad en la edad adulta. La clasificación de la obesidad en un individuo permite identificar a aquellos con mayor riesgo de

morbimortalidad. Así mismo, sirve para identificar a sujetos en quienes una intervención oportuna podría prevenir la aparición de obesidad, comorbilidades o complicaciones, para evaluar el tratamiento y mejorar el pronóstico de los pacientes.<sup>37</sup>

### 2.5.2.1 Clasificación

Las clasificaciones más utilizadas para definir obesidad en adultos se describen en la tabla 1. A continuación, se describen algunas consideraciones de cada clasificación:

**Tabla 1. Clasificación de obesidad por IMC y CC.**<sup>37</sup>

Por IMC* de acuerdo a la OMS y la Norma Oficial Mexicana (NOM)						
Fuente	Bajo peso	Normal	Sobrepeso	Obesidad		
OMS	< 18.5	18.5-24.9	25.0-29.9	Grado I	Grado II	Grado III
				30.0-34.9	35.0-39.9	>40.0
NOM			25.0-26.9		> 27	
Por el riesgo de desarrollar complicaciones metabólicas de acuerdo con la CC*						
Riesgo de complicaciones metabólicas	Incrementado			Sustancialmente incrementado		
Hombres	≥ 94 cm			≥ 102 cm		
Mujeres	≥ 80 cm			≥ 88 cm		
Obesidad abdominal de acuerdo a los criterios de la <i>International Diabetes Federation</i> †						
Hombres	≥ 90 cm					
Mujeres	≥ 80 cm					

IMC: Peso actual (kg)/estatura (m)<sup>2</sup>

IMC saludable\* < 24

Peso saludable o IMC saludable = (24)x talla en (m)<sup>2</sup>

Rango de peso saludable: IMC saludable (escoger un IMC menor a 25) ejemplo: (24.9)x 1.60 m<sup>2</sup>

Peso saludable mínimo = 18.5 x 2.56 = 47.3

Peso saludable máximo = 24.9 x 2.56 = 63.7

\*El IMC saludable se puede definir en el ámbito clínico entre 20 y 25 unidades en hombres y entre 19 a 24 en mujeres.

El personal de salud debe determinar cuál es el IMC saludable dentro de este rango tomando como base la constitución, la edad y las expectativas de cada paciente.

Si se toma el límite superior del rango, el peso despejado se puede denominar peso máximo normal.

†Adaptado de: WHO (2000) *Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic, Report of a WHO Consultation on Obesity.*

- Índice de masa corporal. Es el indicador más útil para evaluar la composición corporal a nivel poblacional, porque es de bajo costo, fácil aplicación y la forma de calcularlo no varía en función del sexo ni la edad en la población adulta. Si bien no es infalible, es una herramienta de tamizaje con un valor predictivo positivo sumamente alto.
- Circunferencia de cintura (CC). Es un indicador de adiposidad central muy útil para evaluar riesgo cardiovascular. Al igual que el IMC, es de fácil aplicación, bajo costo y no invasivo. Aunque no ajusta para la estatura, debido a la poca variabilidad en gran parte de la población, esto no afecta de forma importante su valor predictivo. Entre sus desventajas esta que es una medición que depende mucho del evaluador, a diferencia del IMC.
- Por fenotipo. Aunque es poco frecuente que se utilicen otros métodos para la evaluación y pronóstico de la obesidad, desde la perspectiva anatómica es posible reconocer cuatro tipos de exceso de peso de acuerdo con su fenotipo: exceso de masa corporal o porcentaje de grasa independientemente del sitio de acumulación (periférica), exceso de grasa subcutánea en el tronco y el abdomen (androide), exceso de grasa abdominal visceral (central) y exceso de grasa en la región glútea y femoral (ginecoide).<sup>37</sup>

#### 2.5.2.2 Prevalencia en México

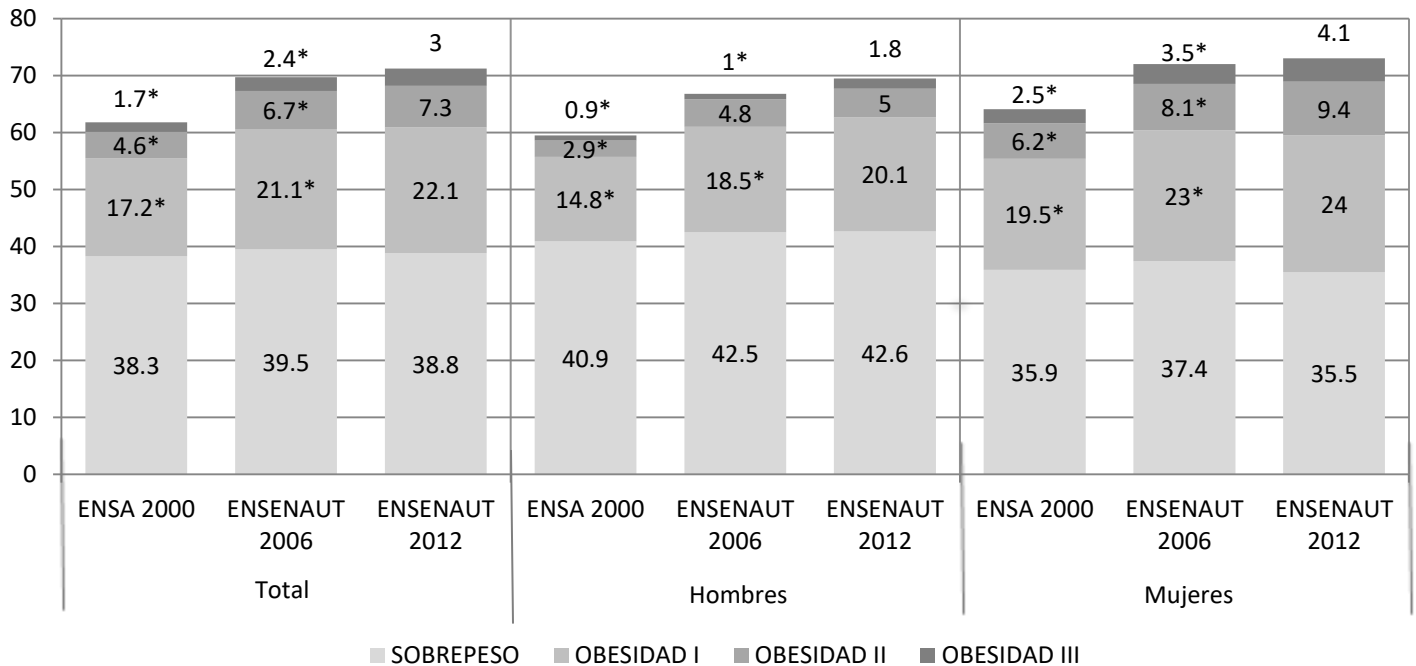
La epidemia de obesidad que se experimenta en México ha sido ampliamente documentada a través de las últimas encuestas nacionales. En el año 2006, se reportó que en adultos de 20 años o mayores la prevalencia de sobrepeso y obesidad fue de 69.7%, lo que ubicó a México como uno de los países con mayor prevalencia en la región de América y a nivel global.<sup>38</sup> Además, esta prevalencia aumentó más de 12% en tan solo seis años, entre la Encuesta Nacional de Salud

(ENSA-2000)<sup>2</sup> y la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2006 (ENSANUT 2006),<sup>39</sup> lo cual posicionó a México como uno de los países con mayor tendencia de aumento de sobrepeso y obesidad en el mundo con un porcentaje anualizado de incremento de alrededor de 2%.<sup>40</sup>

Debido a que la obesidad es el principal factor de riesgo modificable para el desarrollo de enfermedades crónicas no transmisibles como diabetes mellitus, enfermedades cardiovasculares (que son las dos principales causas de mortalidad general en adultos mexicanos) y ciertos tipos de cáncer, la obesidad ha sido reconocida como uno de los problemas de salud pública más importantes del país. No obstante, se ha reconocido que la obesidad es un problema prioritario que requiere de atención y acciones intersectoriales inmediatas para mejorar la prevención, diagnóstico oportuno y control en la población. El Acuerdo Nacional para la Salud Alimentaria (ANSA) de México, firmado en 2010 ha sido el primer esfuerzo que contó con una política explícita para la prevención de la obesidad y sus enfermedades crónicas asociadas.<sup>41</sup>

La prevalencia de obesidad en México ha podido estimarse gracias a la información obtenida de diversas encuestas de representatividad nacional, realizadas en su mayoría desde finales de la década de 1980 por la Secretaría de Salud (SS) y el Instituto Nacional de Salud Pública (INSP). Por ello, se tiene conocimiento de la magnitud y la distribución del problema en nuestro país, su asociación con otros factores de riesgo e incluso algunas de sus consecuencias estratificadas por región, nivel socioeconómico y localidad.

La ENSANUT 2012 tuvo un diseño transversal, probabilístico, con representatividad estatal y por localidades urbano (población  $\geq 2\ 500$  habitantes) y rural (población  $< 2\ 500$  habitantes), se comparó con encuestas realizadas años anteriores y se obtuvieron los siguientes resultados (Figura 9):<sup>42</sup>



\* Diferencias estadísticamente significativas en relación con la Encuesta Nacional de Salud 2012 (ENSA NUT 2012), usando como punto de comparación la Encuesta Nacional de Salud 2000 (ENSA 2000) y la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2006 (ENSA NUT 2006).

**Figura 9. Tendencias en las prevalencias de sobrepeso y obesidad en hombres y mujeres de 20 años o más participantes en la ENSA 2000, ENSANUT 2006 y ENSANUT 2012.\* México <sup>42</sup>**

La transición nutricional que experimenta México tiene como características una occidentalización de la dieta, en la cual aumenta la disponibilidad a bajo costo de alimentos procesados adicionados con altas cantidades de grasas, azúcar y sal; se presenta un aumento en el consumo de comida rápida y comida preparada fuera de casa para un sector creciente de la población; disminuye el tiempo disponible para la preparación de alimentos; aumenta de forma importante la exposición a publicidad sobre alimentos industrializados y productos que facilitan las tareas cotidianas y el trabajo de las personas, disminuyendo de este modo su gasto energético; aumenta el poder adquisitivo de la población; aumenta la oferta de alimentos industrializados en general; y disminuye de forma importante la actividad física de la población. También se han registrado cambios importantes en la compra de algunos alimentos.<sup>37</sup>

La urbanización, junto con los cambios sociales, tecnológicos y económicos ocurridos en el país en las últimas décadas, han implicado modificaciones importantes en los patrones de actividad física en el entorno laboral y en los momentos de esparcimiento. Debido a estos cambios donde el sedentarismo y la dieta han propiciado que la obesidad sea reconocida actualmente como una epidemia en todos los grupos de edad, y a que experimenta una velocidad de aumento que no ha sido registrada en ningún otro país, un grupo técnico de la SS, el INSP y diversas instituciones académicas y de salud ha diseñado los principales objetivos de una estrategia contra el sobrepeso y la obesidad.<sup>42</sup>

### 2.5.3 Hipertensión Arterial

La presión arterial es la fuerza que ejerce la sangre contra las paredes de las arterias. Cada vez que el corazón late, bombea sangre hacia las arterias, la cual se mide en milímetros de mercurio (mmHg). La misma se compone de presión sistólica (primer número), que es el valor máximo que registra el sistema circulatorio, cuando el corazón se contrae para bombear la sangre a las arterias para llevarla a todo el organismo; y la diastólica (segunda cifra), que representa el valor mínimo que registra la arteria cuando el corazón se relaja para llenarse de sangre nuevamente.

Cuando se presenta presión arterial alta llamada también hipertensión arterial (HTA), la presión de la sangre se eleva en las arterias debido al estrechamiento de las más pequeñas (llamadas arteriolas), que son las encargadas de regular el flujo sanguíneo en el cuerpo; esto hace que el corazón trabaje más para lograr bombear la sangre a través de ellas, lo que aumenta la presión en los vasos sanguíneos. Este padecimiento generalmente es asintomático pero con el tiempo produce cambios estructurales principalmente en las arterias del cerebro, corazón y riñones (OMS, 2002).



De acuerdo con la OMS, los parámetros internacionales para considerar hipertensión son presión sistólica mayor a 140 mmHg y diastólica, superior a 90 mmHg; y refiere que, entre algunos grupos de edad, el riesgo de enfermedades cardiovasculares se duplica por cada 20/10 mmHg de incremento en la presión sanguínea, para tomar como presión arterial alta desde 115/75 mmHg (OMS, 2013b).

Este padecimiento es multifactorial y converge con otras condiciones de salud como el sobrepeso, obesidad, estilos de vida que modifican la alimentación, sedentarismo y hábitos nocivos –tabaco o alcoholismo–. La percepción que tiene la población acerca de la hipertensión arterial como factor de riesgo para su salud no es clara, incluso muchas personas presentan niveles de presión alta sin percatarse (OMS, 2002).<sup>35</sup>

La hipertensión arterial esencial (HA) es la enfermedad crónica más frecuente en nuestro medio, afecta a sujetos en las etapas más productivas de la vida. La importancia del padecimiento radica en su repercusión sobre la esperanza y calidad de vida de quien tiene este padecimiento porque no se diagnostica oportunamente y cursa asintomático hasta que aparecen una o varias complicaciones.<sup>4</sup>

#### **2.5.3.1 Clasificación**

Actualmente la etiología de la HA es poco clara, sin embargo, hay avances en el conocimiento de la participación del endotelio vascular y sus productos, los nexos fisiopatológicos con otras entidades como la diabetes mellitus, la obesidad a través de la resistencia a la insulina y el papel de los distintos cationes, en el desarrollo de la HAS.

Tradicionalmente se consideraba a la HA como el proceso hemodinámico en el cual las resistencias al flujo sanguíneo se encuentran elevadas, en la actualidad se define como la pérdida del tono de vasodilatación del sistema circulatorio.

Las cifras de TA normal están definidas por la Organización Mundial de la Salud (OMS), la Sociedad Internacional de Hipertensión y el Comité para la Detección Evaluación y Tratamiento de los Institutos de Salud de los Estados Unidos de Norteamérica (CDETH). Son: < 90 mmHg como diastólica y sistólica inferior a 140 mmHg, y constituye hipertensión arterial, valores por arriba de los normales, registrados por lo menos en dos determinaciones en días distintos. También dichos organismos clasifican a la hipertensión arterial (*Tabla 2*).<sup>4</sup>

**Tabla 2. Clasificación de la hipertensión arterial.<sup>4</sup>**

	CDETH		OMS		Consenso Mexicano	
	Sistólica (mmHg)	Diastólica (mmHg)	Sistólica (mmHg)	Diastólica (mmHg)	Sistólica (mmHg)	Diastólica (mmHg)
Óptima	< 120	< 80				
Normal	< 130	< 85	< 140	<90	< 140	<90
Normal alta	130-139	< 85-89			140-180	90-105
Hipertensión arterial						
Estado I	140-159	90-99	140-180	90-105	> 180	> 105
Estado II	160-179	100-109	> 180	> 105	140-160	90-95
Estado III	> ó = 180	> ó = 180		> 160	<90	
Estado IV				140-159	<90	
Subgrupo límitrofe			140-160	90-95		
HSA			> 160	< 90		
HSA límitrofe			140-159	< 90		

### 2.5.3.2 Aspectos fisiopatológicos

- **AUMENTO DE LA RESISTENCIA PERIFERICA**

La HTA esencial se ha relacionado con un incremento de la resistencia vascular periférica de pequeñas arterias y arteriolas, cuya cantidad, proporcionalmente grande, de músculo liso establece un índice pared-luz elevado, con lo cual las pequeñas disminuciones del diámetro de la luz provocan grandes aumentos de la

resistencia. *Folkow*<sup>43</sup> propuso que individuos genéticamente predispuestos muestran una respuesta presora exagerada al estrés, hecho que, al provocar un aumento de la presión de perfusión, da lugar a una vasoconstricción funcional protectora inmediata para normalizar la perfusión hística a través del mecanismo reflejo miogénico de autorregulación. Con el decursar de los años se produce hipertrofia del músculo liso de los vasos con depósito de colágeno y de material intersticial, factores que provocan un engrosamiento persistente de los vasos de resistencia lo cual explica que los hipertensos mantengan, aun en estados de vasodilatación máxima, una resistencia vascular aumentada en el antebrazo comparada a la de los sujetos normotensos .<sup>44, 45</sup>

El estrés incrementa el tono simpático con el aumento de la liberación de adrenalina por la médula suprarrenal y de noradrenalina por las neuronas adrenérgicas activadas por estimulación del sistema nervioso central (SNC) lo cual provoca un aumento del gasto y frecuencia cardíaca por sus efectos agonistas a-adrenérgicos inmediatos. El tenor de adrenalina circulante aumentado es captado por los receptores b2 de la membrana neuronal presináptica lo que estimula una nueva oleada de liberación de noradrenalina de las vesículas de almacenamiento y origina una vasoconstricción considerablemente más prolongada.<sup>4</sup> Así, los elementos sugeridos por *Folkow*, con ingredientes tales como: aumento del estrés, niveles plasmáticos elevados de catecolaminas e incremento de la actividad presora ante el estrés, están presentes en el hipertenso esencial lo que unido a la hiperinsulinemia, al aumento de la angiotensina II, del factor de crecimiento derivado de las plaquetas y de la endotelina originarían un estado de hipertensión mantenida y de remodelado vascular con hipertrofia estructural de los vasos de resistencia.<sup>46</sup>

- **DEFECTO RENAL DE LA EXCRECION DE SODIO**

La retención renal de parte del sodio ingerido a diario a una velocidad absoluta demasiado pequeña para poder ser medida es considerada por la mayoría de los

autores como parte esencial de la iniciación de la HTA.<sup>47</sup> Se plantea que para que aparezca la hipertensión, los riñones tienen que reajustar su relación normal presión-natriuresis a expensas de una mayor constricción de las arteriolas eferentes renales, disminuir el flujo sanguíneo renal más que la filtración glomerular y aumentar así la fracción de filtración y, por último, incrementar la retención de sodio. De este modo se produciría un aumento relativo del volumen de líquidos orgánicos no en cantidad absoluta sino en exceso, para el nivel de presión arterial y el volumen del lecho circulatorio. Este volumen de sangre, más alto de lo esperado para el nivel de presión, podría aumentar el gasto cardíaco y elevar la resistencia periférica, aunque recientemente se ha sugerido que no es necesario invocar un gasto cardíaco elevado, sino que puede mantenerse el punto de vista del incremento primitivo de la resistencia periférica debido a una elevación del contenido de sodio y agua de la pared vascular plasmática.

- *DEFECTO DEL TRANSPORTE DE SODIO A TRAVES DE LA MEMBRANA CELULAR*

Se han recomendado al menos 2 mecanismos para explicar el aumento del sodio intracelular en la hipertensión arterial, en ambos se sugiere un defecto del movimiento normal de sodio a través de la membrana celular, proceso que mantiene la concentración intracelular habitual de este elemento en 10 mmol/L, mientras que el plasma tiene una concentración de 140 mmol/L. Una hipótesis propone la existencia de un *inhibidor adquirido* de la bomba (Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>) ATPasa, el principal regulador fisiológico del transporte de sodio, mientras la otra propone un defecto heredado en 1 o más de los múltiples sistemas de transporte (Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>) ATPasa.<sup>47</sup>

- *INHIBIDOR ADQUIRIDO DE LA BOMBA (Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>) ATPasa*

Esta hipótesis sostiene que la retención renal de sodio y agua aumenta el volumen total de líquido extracelular y pone en marcha la secreción de una hormona o

péptido natriurético en un intento de reducir de nuevo a cifras normales el volumen plasmático. De esta forma, la acción inhibitoria de la hormona o péptido actual natriurético sobre la actividad de la bomba ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ). ATPasa en el riñón provocaría natriuresis lo cual contrarrestaría la retención de sodio y normalizaría de nuevo el volumen de líquido extracelular. Sin embargo, al mismo tiempo, la inhibición de la bomba en la pared vascular reduciría la salida de sodio, aumentando la concentración intracelular de este ión lo cual incrementa, según *Blaustein*,<sup>48</sup> la concentración de calcio libre dentro de estas células y origina un aumento del tono y de la reactividad en respuesta a cualquier estímulo presor, de manera que la resistencia periférica aumenta lo cual provoca hipertensión.

Estas son las teorías o hipótesis básicas fundamentales que explican, en lo fundamental, la patogenia de la HTA esencial; sin embargo, en años recientes se han sugerido nuevas sustancias humorales y sistemas presores que centran el interés y entusiasmo de los científicos actuales que merecen sean discutidos de forma breve.

- *ENDOTELINA E HIPERTENSION ARTERIAL*

En 1988, *Yanagisawa et al.*<sup>49</sup> descubrieron un potente vasoconstrictor obtenido del fluido de células endoteliales que denominaron endotelina. El papel de esta sustancia en el control de la PA en normo e hipertensos aún permanece incierto. Se argumenta que, en ambos, los niveles plasmáticos de endotelina son normales por ello en la actualidad se considera que su acción sobre la PA se ejerce a través de una secreción vascular local epicrina o autocrina y no como una hormona endocrina circulante.

- *SISTEMA RENINA ANGIOTENSINA*

Se conoce que existe una pobre relación entre los niveles circulantes de renina en sangre y los valores anormalmente elevados de PA y, de manera general, que los

hipertensos presentan niveles de renina y angiotensina inferiores a los normotensos y que la reninemia disminuye con la edad, contrario a lo que sucede con las cifras de PA.<sup>50</sup> La utilización de inhibidores ACE resulta efectiva aun en sujetos hipertensos con hiporreninemia lo cual orientó a los científicos a investigar sus efectos al nivel celular. Existen evidencias en la actualidad de la existencia de un sistema local paracrino o autocrino de renina angiotensina el cual desempeña un importante papel, no sólo en el control de la PA, sino también en la hemodinámica renal.<sup>51</sup>

Por técnicas enzimáticas y bioquímicas se han identificado los componentes del sistema renina angiotensina (SRA) en el tejido cardíaco, principalmente en aurícula, vasos, sistema de conducción y valvas, lo cual resulta ser independiente del SRA circulatorio y modulado por perturbaciones fisiológicas, tales como la depleción de sodio.

- *LOS GENES Y LA HIPERTENSION ARTERIAL*

El carácter hereditario de la HTA es complejo y se supone que sea patogénico al implicar más de un gen y heterogénico al afectar diferentes constelaciones de genes patológicos en distintas personas.

*Caufield et al.*<sup>52</sup> reportan una asociación significativa del locus genético angiotensinógeno con la HTA esencial. Se confirmó que la sustitución de treonina por metionina en la posición 235 del aminoácido en el angiotensinógeno (M235T) estaba significativamente asociado en HTA en blancos.

El estudio de *Schunkert*<sup>53</sup> que examina la prevalencia de alelos del gen de la enzima convertidora de angiotensina (ACE) en individuos con HVI y sin ésta, reporta un exceso de homocigocidad para el alelo D entre las primeras, evidencia que demuestra una expresión alterada del gen ACE en la HVI como un elemento más de su heterogénica patogenia.

Como puede apreciarse, sobre un fondo genético, se adicionan sistemas vasoconstrictores con sustancias de producción local o circulante que unido a determinado estilo de vida y nivel de estrés ayudan, en conjunto, a la aparición de la hipertensión arterial con cambios de remodelación vascular que empeoran su evolución y pronóstico.

### 2.5.3.3 Prevalencia en México<sup>35</sup>

La incidencia de hipertensión arterial está relacionada con los estilos de vida de la población como estrés, alimentación deficiente y prácticamente nula actividad física. Conocer los casos nuevos de hipertensión es útil para dar seguimiento a esta enfermedad y promover acciones no sólo desde el tratamiento farmacológico sino también, de autocuidado que fomenten el consumo de dietas adecuadas (reducir el uso de la sal), monitoreo de la presión, control de peso y evitar la vida sedentaria.

La morbilidad hospitalaria permite conocer el número de egresos de un hospital, clasificados por la principal afección; en México de 2006 a 2010, la tendencia de ésta por enfermedades hipertensivas no se modificó, pero muestra que afecta ligeramente más a las mujeres.

La hipertensión arterial esencial o primaria es la que se desarrolla sin causa aparente y es la más frecuente en la población que presenta presión arterial alta, no se sabe cuál es su etiología (causas), pero existen factores relacionados como la inactividad física, alimentación, herencia y estrés, por mencionar algunos. Su importancia radica en que es la más frecuente, generalmente asintomática, que conlleva a que las personas presenten niveles de presión arterial elevados y no controlados por muchos años, dañando otros órganos, generando principalmente complicaciones renales y cardiovasculares que ponen en peligro la vida de las personas afectadas.

Para 2010, entre los tipos de hipertensión en la población de 15 años y más, sobresale la esencial o primaria; la tasa de morbilidad hospitalaria de ésta se incrementa considerablemente a partir de los 30 años. En los hombres pasa de 26.53 por cada 100 mil hombres de 40 a 49 años, a 64 entre los de 50 a 59 años y a 105.10 en los varones de 60 a 64 años, siendo la población de 80 años y más quienes presentan la tasa más alta (312.22 por cada 100 mil del mismo grupo de edad). En las mujeres la tasa de morbilidad hospitalaria por hipertensión esencial es más alta que en los varones y pasa de 33.62 de cada 100 mil mujeres de 40 a 49 años, a 79.14 en las de 50 a 59 años, y a 132.94 para las de 60 a 64 años, el valor máximo se ubica en las mujeres de 80 años y más (389.88).

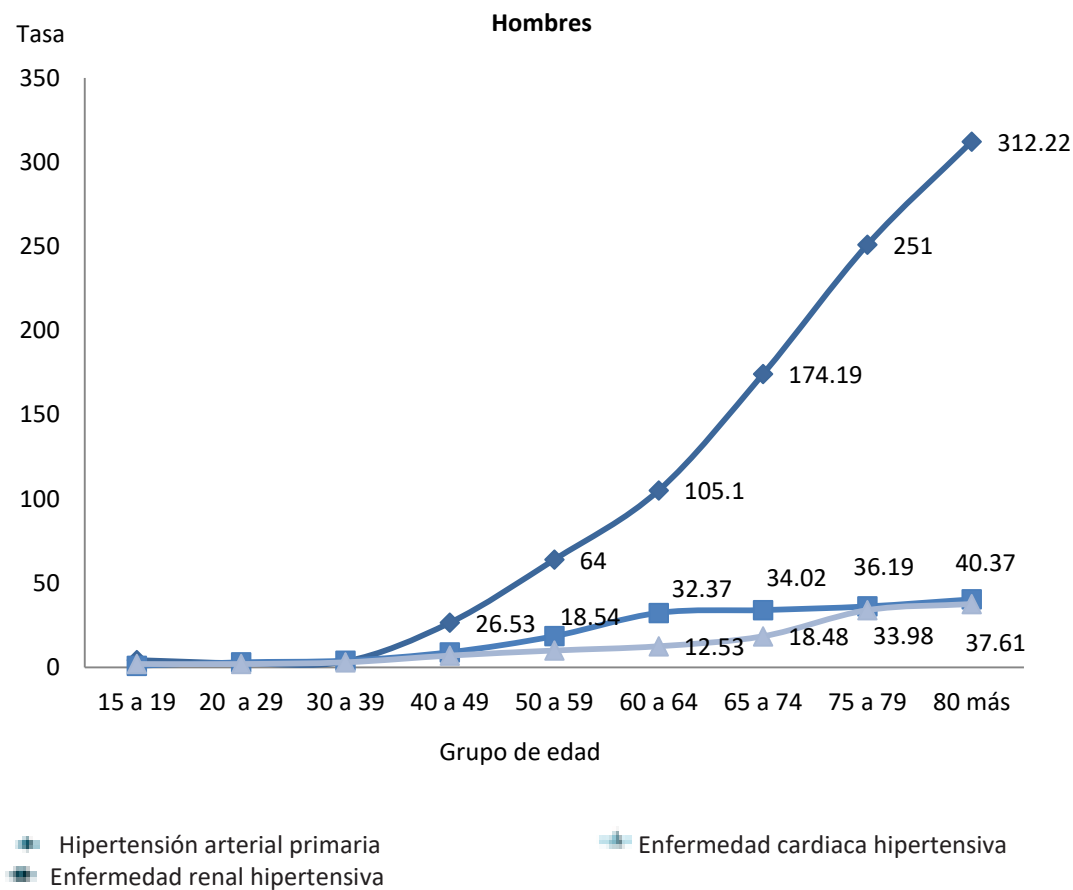
La presencia de enfermedades hipertensivas cardíacas o renales se incrementa con la edad. En 2010, las enfermedades renales consecuencia de una hipertensión arterial sistémica (que daña los riñones, al acumular material fibroso que causa endurecimiento del tejido renal), afecta principalmente a la población masculina; entre los jóvenes de 15 a 19 años, la tasa de morbilidad hospitalaria por enfermedades renales es de cuatro casos por cada 100 mil hombres de ese grupo de edad, y de siete entre los de 20 a 29 años, para reducirse después a cinco en los varones de 30 a 39 años; y en los de 40 a 49 años se incrementa (nueve casos) hasta llegar a 38 entre los de 80 años y más; mientras en las mujeres, pasa de tres de cada 100 mil mujeres de 15 a 19 años a 28 entre las de 80 años y más.

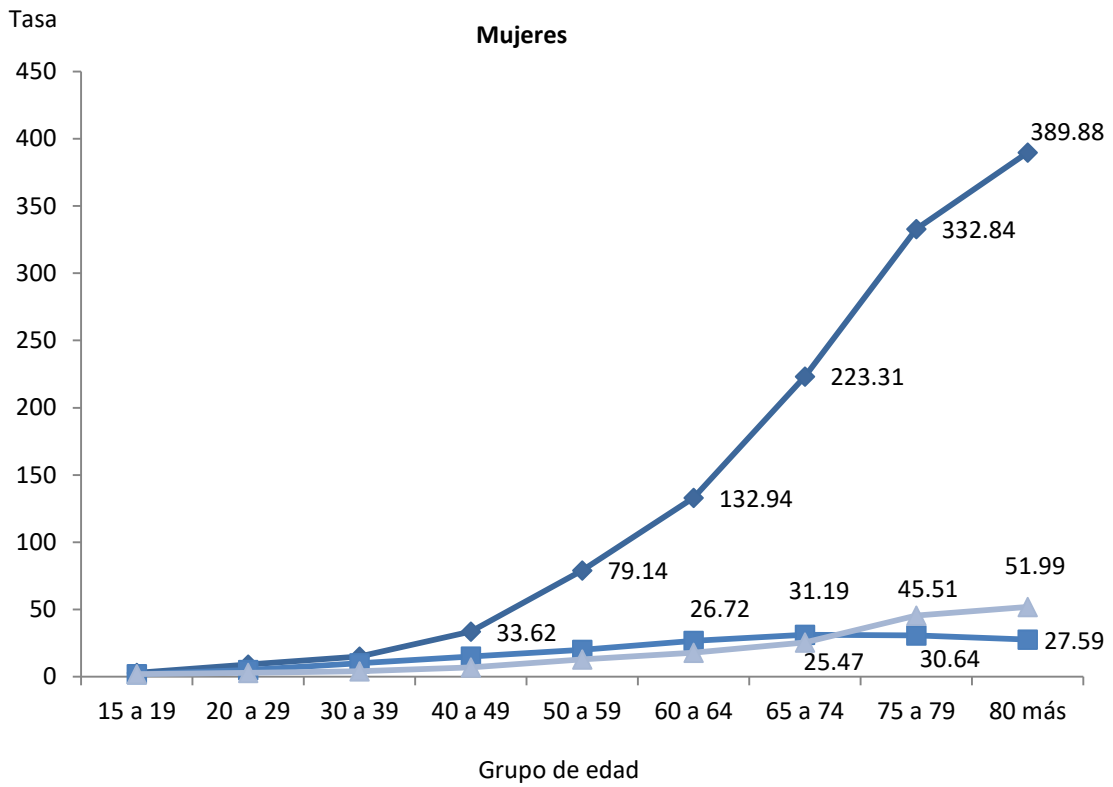
Las enfermedades cardíacas hipertensivas aumentan el tamaño de las células cardíacas como respuesta a las demandas del corazón y se deben principalmente a factores hereditarios. En 2010 este padecimiento aquejó más a las mujeres que a los hombres; la tasa de morbilidad hospitalaria por esta afección se incrementó de 0.16 por cada 100 mil mujeres de 15 a 19 años a 2.13 entre las de 40 a 49 años, triplicándose (6.76) para las de 50 a 59 años, hasta llegar a 51.99 de cada 100 mil mujeres de 80 años y más. En los hombres la tasa más baja se presenta entre los varones de 15 a 19 años (0.11 de cada 100 mil hombres de ese grupo de edad) y llega hasta 40.37 en los de 80 años y más. (Fig. 10).<sup>35</sup>



**Fig. 10. Tasa de morbilidad hospitalaria de población de 15 y más, por enfermedades hipertensivas seleccionadas según grupo de edad y sexo 2010.**

Por 100 mil habitantes para cada grupo de edad y sexo





- ◆ Hipertensión arterial primaria
- ▲ Enfermedad cardiaca hipertensiva
- Enfermedad renal hipertensiva

Fuente: SSA (2011). *Base de egresos hospitalarios 2010*; e INEGI (2011). *Censo de Población y Vivienda 2010. Cubos Dinámicos. Procesó INEGI.*

## 2.6 Biomarcadores del estrés

### 2.6.1 Cortisol

El cortisol es otra de las hormonas involucradas, al igual que la testosterona, en la diferenciación, función y distribución del tejido adiposo. La secreción de cortisol y la de testosterona están interrelacionadas, se sabe que estas 2 hormonas tienen efectos diferentes sobre la resistencia a la insulina. Uno de los efectos provocados por el cortisol es la inhibición de la secreción de testosterona. El cortisol promueve la síntesis de glucosa hepática y de lípidos, mientras que inhibe la síntesis del glucógeno y la secreción de insulina. El cortisol además interfiere a distintos niveles con la acción de la insulina, por lo que su exceso puede inhibir la efectividad de las acciones periféricas de la insulina.

En la obesidad abdominal, el eje hipotalámico-hipofisario-adrenal (HHA) se hipersensibiliza, lo cual provoca aumento frecuente de la secreción de cortisol, mientras que la secreción de esteroides sexuales y GH disminuye.<sup>24</sup>

Se ha demostrado, que un aumento desproporcionado de la respuesta fisiológica al estrés provoca un incremento de la secreción de cortisol, lo cual podría dar lugar a la aparición de la resistencia a la insulina y al síndrome metabólico, que a su vez podría inducir un aumento más marcado de los niveles de cortisol.<sup>25</sup>

El metabolismo del cortisol se regula además al nivel de los tejidos periféricos. Las adipocinas: factor de necrosis tumoral alfa (TNF alfa) y la interleuquina 1 beta (IL-1beta) producidas en los adipocitos, en sinergismo con otros factores humorales, pueden provocar un aumento de la actividad de la enzima 11-beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa - 1 (11 beta HSD 1), que propicia la conversión de cortisona en cortisol en el hígado, con el consiguiente aumento de la concentración hepática de cortisol, y con ello un aumento de la producción de glucosa hepática.<sup>24</sup>

### 2.6.1.1 Marcador de estrés crónico

Biomarcadores de estrés agudo han sido claramente establecidos para evaluar principalmente la liberación de catecolaminas. Por el contrario, la búsqueda de un 'biomarcador de oro' para el estrés crónico ha resultado ser un desafío debido a su compleja etiología y las manifestaciones altamente individuales.

Los glucocorticoides se utilizan comúnmente como biomarcadores de estrés. En los seres humanos, primates y muchos mamíferos más grandes el cortisol es el glucocorticoide más común, mientras en otros vertebrados, incluidos los roedores, es corticosterona la hormona del estrés primario.<sup>54</sup>

Durante el tiempo que un organismo experimenta coacción fisiológica, el cortisol actúa para movilizar las reservas de energía y modular el sistema inmunológico. A pesar de su papel bien reconocido en el estrés tanto en animales y seres humanos, la capacidad de cortisol para reflejar los niveles de estrés durante largos períodos de tiempo se ha limitado. Esto es en gran parte debido a la naturaleza de las matrices tradicionales en que se ha tomado muestras. Hasta la fecha, la mayoría de los estudios han investigado la respuesta del cortisol a partir de muestras de suero, saliva u orina. Los ensayos más utilizados a detectar cortisol en estas muestras son radioinmunoensayos (RIAs), espectrometría de masa-cromatografía líquida (LC-MS / MS) y ensayos de inmunoabsorción ligados a enzimas (ELISA).<sup>55</sup>

Ambas muestras de saliva y suero proporcionan una medición de la concentración de cortisol en un solo punto en el tiempo. Pueden, por lo tanto, ser utilizado para probar los cambios agudos, pero están sujetas a grandes fluctuaciones diarias fisiológicas, por lo que la evaluación de largo plazo de la exposición global cortisol sistémico es difícil. En las personas sanas, los niveles de cortisol en plasma aumentan por la mañana y disminuyen gradualmente. Por lo tanto, una medición individual no puede reflejar la integral de la exposición sistémica. Para ayudar a superar este desafío, antiguos estudios obtuvieron muestras de saliva de personas desde que despertaron hasta la hora de dormir, sin embargo, esto es experimentalmente complejo, el cumplimiento de los participantes individuales con

el muestreo horario puede variar,<sup>56</sup> y esta metodología es difícil de aplicar a poblaciones más grandes. Adicionalmente, medir cortisol en muestras de suero evalúa cortisol total en suero, que incluye tanto unida a proteínas y bioactivos (libres). En consecuencia, el cortisol sérico total se ve afectado por cambios en los niveles de la globulina transportadora de cortisol (por ejemplo, de nacimiento, píldoras para el control o el embarazo) que puede dar lugar a aumentos en medición total de concentración de cortisol, a pesar de que no esté en aumento la tensión o las concentraciones de cortisol libre. Adicionalmente, el acto de obtener una muestra a través de la punción venosa podría por sí mismo ser una fuente de estrés y aumentar el cortisol.<sup>57</sup>

Las concentraciones de cortisol salival se correlacionan con concentraciones en suero. En contraste con cortisol sérico, el cortisol salivar refleja cortisol libre (no unida) y es recogido por un método menos invasivo. Sin embargo, las concentraciones de cortisol salivales todavía fluctúan significativamente durante el transcurso del día. Una estrategia similar se emplea cuando se utiliza la orina; muestras de orina colectadas por 24 horas proveen una integral de las concentraciones de cortisol libre a través del día, superando así el problema de su ritmo diurno<sup>58</sup>. Sin embargo, la recolección es mano de obra intensiva para los participantes, y no puede ser utilizado en casos de insuficiencia renal o diálisis.

#### **2.6.1.2 El desarrollo de la detección de cortisol en cabello**

El análisis del cabello se ha utilizado durante décadas para controlar la exposición a compuestos exógenos, con especial énfasis en detección de drogas de abuso.<sup>59</sup> Debido a que el cabello crece a un promedio de 1 cm / mes, la evaluación de drogas en él puede reflejar cambios en la exposición al fármaco en el tiempo.<sup>60</sup> Más recientemente se ha producido un mayor interés en cuantificar compuestos producidos endógenamente como el cortisol en el pelo.<sup>61</sup>

Uno de los primeros estudios en el que examinan si el cortisol se pudo detectar en el cabello fue realizado por *Koren*<sup>62</sup> usando el pelo de damanes silvestres (pequeños mamíferos herbívoros). En este estudio, los damanes fueron brevemente capturados de modo que de 7-20 mg de cabello pudo ser tomado. El cortisol fue entonces extraído del pelo usando metanol, seguido de análisis salival en un ELISA modificado. El cortisol en el pelo se encontró en un rango detectable, y una correlación positiva significativa fue encontrada entre la concentración de cortisol pelo y la jerarquización social de los damanes. El análisis de cortisol en pelo utilizado para apoyar la hipótesis del "estrés de la dominación", en el grupo más dominante de damanes, las concentraciones de cortisol en pelo fueron predictivamente más altas.

*Sauve et al.*<sup>63</sup> fueron los primeros en utilizar un protocolo de ELISA similar a la utilizada por *Koren* en 39 humanos no obesos. Las concentraciones de cortisol en cabello no eran normalmente distribuidas, pero después de la transformación logarítmica se estableció un rango de referencia de 1,7 a 153,2 pg / mg, con una concentración media de 46,1 pg / mg. Las concentraciones de cortisol en el pelo obtenidos se compararon con los obtenidos de la saliva, suero y orina de 24 h de recolección. Se observó una correlación positiva entre las concentraciones de cortisol en el pelo y en 24 h de orina ( $r = 0,333$ ,  $P < 0,04$ ), pero no fue encontrada correlación significativa cuando se comparó cortisol en el pelo con la saliva o cortisol en suero. Los autores postularon que esta falta de correlación se debió a las diferencias de tiempo evaluados por las diversas matrices: la saliva y el suero proporcionan información sobre medidas puntuales breves, mientras que la recaudación total de orina de 24 h proporciona una integral de la producción más cerca que la de la integral de la producción en el análisis del cabello capturado. Además, este estudio informó que el muestreo desde el vértice posterior de la región del cuero cabelludo es el óptimo porque tenía el más bajo coeficiente de intra-individual de la variación de la concentración de cortisol.

*Cirimele et al.*<sup>64</sup> fueron los primeros en examinar si glucocorticoides podrían ser detectados en el cabello humano. Las muestras de cabello se tomaron de un

hombre fallecido, que había estado recibiendo prednisona para sarcoidosis, pacientes que recibieron prednisona después del trasplante de riñón y pacientes que recibieron beclometazona para el asma. Los glucocorticoides se extrajeron con incubación en un tampón de Sorenson. Usando un HPLC-pulverización iónica de espectrometría de masas, un total de diez glucocorticoides, incluyendo cortisol y cortisona, fueron detectados en el cabello. Un estudio de seguimiento por *Raúl et al.*<sup>65</sup> mostró que, en las muestras de cabello de 44 sujetos, con una media de concentración de cortisol en cabello de 18 pg / mg, que van desde 5 a 91 pg / mg, podía ser detectado. La cortisona también se cuantificó en este estudio, y, curiosamente, las concentraciones de cortisona en pelo eran mayores que las concentraciones de cortisol, a diferencia de plasma en la que las concentraciones de cortisol son significativamente mayores que de la cortisona. Se postuló que esto podría deberse a un aumento de la actividad de 11b-hidroxiesteroide deshidrogenasa de tipo 2 (la enzima responsable de la conversión de cortisol a inactivo cortisona) en el bulbo piloso.<sup>66</sup>

### 2.6.1.3 Ventajas de análisis de cortisol en cabello

Hay varias ventajas de utilizar el cortisol en el pelo como un biomarcador de estrés crónico. El cabello tiene una tasa de crecimiento bastante predecible de aproximadamente 1 cm / mes. Por tanto, el segmento más proximal de 1 cm en el cuero cabelludo se aproxima a la producción de cortisol del mes pasado, el segundo segmento próximo de 1 cm se aproxima a la producción durante el mes anterior y así sucesivamente.<sup>67</sup> Este fenómeno permite a los investigadores examinar retrospectivamente la producción de cortisol en los momentos en que un factor de estrés era más sobresaliente, sin necesidad de tomar una muestra en ese momento. Alternativamente, puede proporcionar una evaluación de cortisol basal para un período de tiempo durante el cual aún no se había producido el estrés.

Esto se demostró en un estudio en *macacos rhesus* en el que muestras de pelo para el cortisol se obtuvieron tanto al inicio del estudio y después de un evento estresante importante (traslado a un nuevo hábitat).<sup>68</sup> La muestra se puede recoger de forma no invasiva simplemente cortando una muestra de 1 cm de diámetro de pelo en la base de la parte posterior de vértice de la cabeza. Esto elimina el riesgo de que la propia toma de muestras pueda tener un impacto sobre la producción de cortisol. Además, como cada centímetro representa un valor aproximado a 1 mes de producción de cortisol, el tema de fluctuaciones intra e inter-día de cortisol se mitiga. Finalmente, a diferencia de los fluidos corporales que requieren condiciones especiales de conservación antes del análisis, las muestras de cabello son fácilmente transportadas y almacenadas en sobres o viales a temperatura ambiente.<sup>69</sup> Un resumen de las diferentes propiedades de las matrices existentes para la medición de cortisol es presentado en la *Tabla 3*.<sup>54</sup>

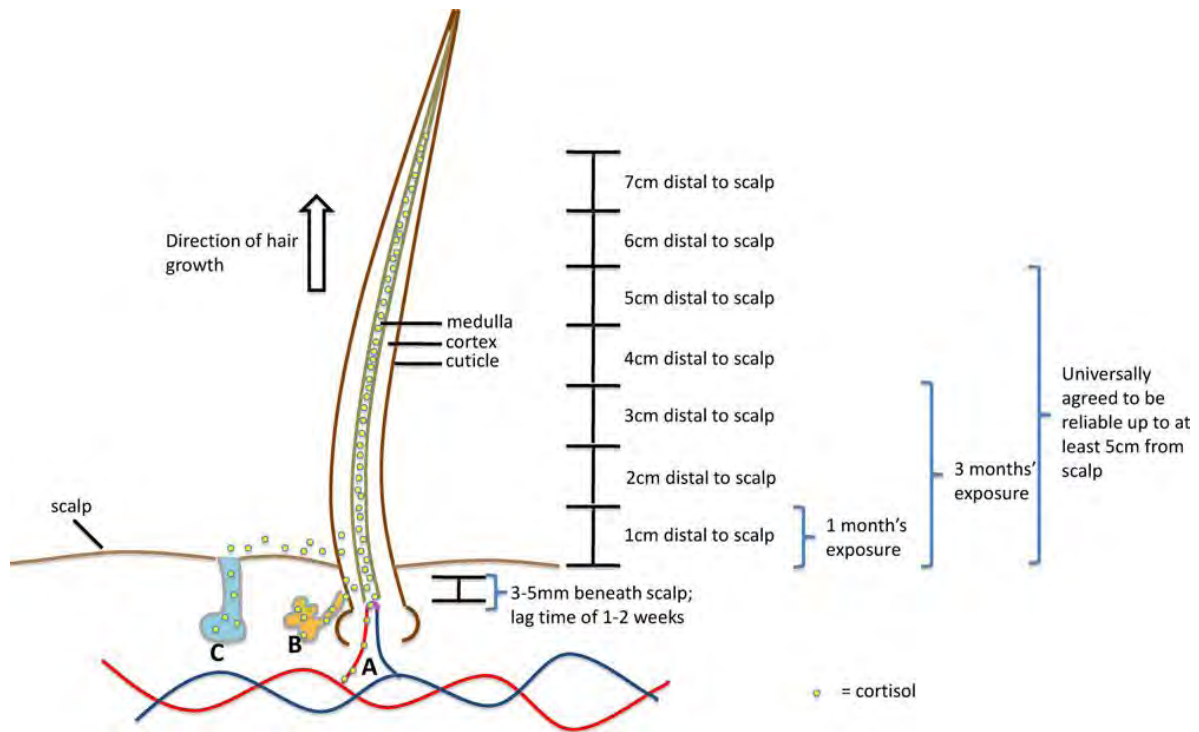
<b>Tabla 3.</b> Una comparación de diferentes matrices para medición de cortisol. <sup>54</sup>				
Propiedad	Suero	Saliva	Orina	Cabello
Nivel subjetivo de invasividad asociado con la recolección de muestra	Alto	Bajo	Moderado	Bajo
Cortisol afectado por estrés de proceso de muestreo	Posiblemente	Posiblemente	Posiblemente	No
Requerimientos de almacenaje	Refrigeración seguida de congelación.	Refrigeración o congelación.	Refrigeración o congelación.	Temperatura ambiente, estable por años.
Periodos de tiempo representado de producción de cortisol	Punto de medición	Punto de medición	12-24 h; integral de la exposición	Meses a años, integral de la exposición
Afectado por cambios en cortisol globulina	Sí; cortisol total medido	No; solo cortisol libre medido	No; solo cortisol libre medido	No; solo cortisol libre medido
Referencia clínicamente relevante de rangos establecidos	Si	Si	Si	No



Otra matriz que puede ser capaz de proporcionar exposición acumulativa de cortisol es en uñas. Un estudio piloto se realizó para determinar si el cortisol y la dehidroepiandrosterona (DHEA) puede ser detectada en las uñas.<sup>70</sup> Usando una extracción con metanol y ELISA, tanto el cortisol y la DHEA se detectaron en las uñas de 33 estudiantes universitarios. Durante los tiempos de examen la relación de cortisol sobre la DHEA se encontró que aumentó significativamente en comparación con los niveles de referencia obtenidos al inicio del año escolar. Una de las limitaciones que los autores observaron fue que el crecimiento de las uñas es sabido que cambia dependiendo de factores ambientales (por ejemplo, cambios estacionales) y las diferencias en el comportamiento personal (por ejemplo, hábitos morderse las uñas). Por lo tanto, el control de tales variables sería importante para las concentraciones de cortisol en uñas que reflejen con exactitud los períodos de tiempo de interés. Otro estudio utilizó una extracción con buffer Sorenson y el análisis de espectrometría de masas de ultra-resolución para investigar si el cortisol, la cortisona y la DHEA podría ser detectado en las uñas.<sup>71</sup> La mediana de la concentración de cortisol fue 69,5 pg / mg (36-158 pg / mg) y la concentración de cortisona mediana fue de 65 pg / mg (32 133 pg / mg). Se requieren más estudios para validar las uñas como una matriz fiable, pero pueden presentar una alternativa para la medición de cortisol acumulativa cuando el análisis del cabello no es posible, como en los casos de calvicie u objeciones culturales en contra la toma de muestras de cabello.

#### **2.6.1.4 Cambios metodológicos en análisis de cortisol en cabello**

Desde sus comienzos como una herramienta para controlar el estrés y las concentraciones de cortisol, se han formulado algunas preguntas persistentes acerca de la naturaleza del análisis de cortisol en cabello y la subyacente fisiología. Una pregunta formulada con frecuencia es el mecanismo por el cual el cortisol entra en el cabello. Se han propuesto varios mecanismos (*Fig. 11*).<sup>54</sup>



**Fig. 11.** Mecanismo propuesto para incorporación de cortisol dentro del cabello vía sangre (A), cebo (B), y sudor (C).<sup>54</sup>

La hipótesis más comúnmente sugerida se basa en el modelo complejo de múltiples compartimentos que se ha utilizado para explicar la incorporación del fármaco en el cabello.<sup>72</sup> Se piensa que el cortisol entra en el cabello principalmente a nivel de la médula del tallo del pelo a través de difusión pasiva a partir de sangre. En este escenario el cortisol de cabello sería la hipótesis que refleja la fracción de cortisol libre integrada en lugar del total de la concentración de cortisol en el suero. El cortisol adicional puede cubrir la cutícula externa de secreciones sebáceas y ecrinas.<sup>73,74</sup>

### 2.6.2 Ceruloplasmina

El incremento de peso corporal es uno de los desafíos para la salud pública del siglo XXI, especialmente en los países desarrollados. La obesidad se ha triplicado en las últimas dos décadas. Este incremento ha llevado a la OMS a calificar el fenómeno de la obesidad como una epidemia global. La ceruloplasmina (Cp) o ferroxidasa constituye la principal proteína plasmática transportadora de cobre en la sangre perteneciendo a la familia de las multicuprooxidases. Sintetizada en el hígado como una cadena polipeptídica simple, la ceruloplasmina se secreta como una  $\alpha$ -2-glicoproteína a nivel plasmático. Si bien, puede ser igualmente sintetizada por células integrantes de otros tejidos como los monocitos, astrocitos y células Sertoli.<sup>31</sup>

Desde un punto de vista funcional, interviene transportando el 90% del cobre existente en el plasma sanguíneo ya que el otro 10% lo transportará la albúmina. La ceruloplasmina posee una actividad oxidasa inespecífica, participando en reacciones de oxidación de múltiples sustratos orgánicos e inorgánicos, como el ión  $\text{Fe}^{2+}$ , benzidina, p-fenilendiamina, N y N-dimetilfenilendiamina entre otros. No obstante, únicamente el ión  $\text{Fe}^{2+}$  se considera un sustrato biológico para esta enzima.

Por otra parte, se ha descrito una acción moduladora en procesos como la coagulación, la angiogénesis, así como una capacidad inactivadora de aminas biogénicas y de defensa frente al estrés oxidativo. Asimismo, forma parte de la familia de proteínas sensibles a la inflamación que incluye la  $\alpha$ -1-antitripsina, haptoglobina, orosomucoide y fibrinógeno cuyos niveles se han visto asociados a factores de riesgo cardiovascular como hipercolesterolemia, aumento del peso corporal, diabetes e hipertensión arterial.<sup>31</sup>

En la actualidad se desconoce el mecanismo fisiopatológico a través del cual se alteran sus niveles plasmáticos en jóvenes con sobrepeso u obesidad. Sin

embargo, la alteración de sus niveles plasmáticos en pacientes con sobrepeso u obesidad constituirá un factor indicativo del potencial efecto que el exceso de peso puede representar para el incremento de los niveles de esta proteína y con ello del riesgo de padecer accidentes cardiovasculares a edades cada vez más tempranas.<sup>31</sup>

### 2.6.3 Glucosa

La hiperglucemia de estrés, también denominada diabetes del estrés o diabetes por lesión aguda, es aquella hiperglucemia (nivel de glucosa sanguínea 41,26 g/l en ayuno o un valor superior a 2,0 g/l medido en cualquier momento) que aparece en un paciente crítico u hospitalizado por enfermedad no crítica sin antecedentes previos de diabetes mellitus de tipo 1 o 2.<sup>75</sup> Esta forma de hiperglucemia es la consecuencia de una serie de alteraciones hormonales caracterizada por: a) incremento de las hormonas contra reguladoras de la insulina (glucagon, cortisol, catecolaminas y hormona del crecimiento) y b) respuesta inflamatoria sistémica. Estos cambios son los causantes del incremento de la gluconeogenia y glucogenólisis hepática y de la resistencia periférica a la acción de la insulina que caracterizan el metabolismo glucídico durante el estrés.<sup>76</sup>

De acuerdo con Sakarova et al.<sup>77</sup> la hiperglucemia de estrés es el resultado de la contraposición de efectos entre las hormonas contra reguladoras de la insulina y la reserva funcional de las células b del páncreas. La hiperglucemia de estrés es un predictor pronóstico que actúa como un marcador de morbimortalidad durante la enfermedad crítica. Existe evidencia creciente que asocia el grado de hiperglucemia y la duración de ésta al pronóstico de la enfermedad crítica.

### 2.6.3.1 Metabolismo glucídico en la inflamación sistémica

La hiperglucemia de estrés se define por la existencia de hiperglucemia, hiperinsulinemia con resistencia periférica a la acción de la insulina e hiperproducción de glucosa. Esta hiperglucemia del estrés es secundaria a: a) incremento de la gluconeogenia hepática por aumento de las hormonas contrarreguladoras de la insulina (glucagón, cortisol, catecolaminas y hormona del crecimiento) y, en particular, al aumento de la relación glucagón/insulina a nivel portal; b) resistencia periférica a la acción de la insulina por inhibición del transportador de glucosa dependiente de la insulina transportador de glucosa 4 (GLUT-4) en el tejido adiposo, musculo estriado esquelético y cardiaco. <sup>77</sup>

El grado de la hiperglucemia de estrés guarda una correlación positiva con la gravedad de la respuesta inflamatoria sistémica. Esto se debe a que ésta es secundaria a una respuesta neuroendocrina con hipersecreción de las hormonas contrarreguladoras de la insulina y a la liberación de citoquinas proinflamatorias, factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (FNT- $\alpha$ ) y las interleucinas (IL) 1 y 6. <sup>78</sup>

Esta respuesta neuroendocrina es causante del aumento de la glucogenólisis y de la gluconeogenia hepática. Ambas catecolaminas (adrenalina y noradrenalina) son causantes directas del incremento de la glucogenólisis hepática, en tanto que la adrenalina explica la respuesta glucogenolítica en el musculo estriado esquelético. Esta respuesta glucogenolítica es de corta duración y se agota en un periodo de tiempo no mayor a las 36 h. <sup>78</sup>

En los estados de inflamación sistémica, la captación total de glucosa está aumentada y es más ostensible en el sistema nervioso central y periférico y en las células sanguíneas. <sup>79</sup>

### III.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En algún momento de la vida el individuo experimenta sentimientos de tristeza, ansiedad, mal humor, insomnio, dolor de cabeza, gastritis y palpitar acelerado, síntomas asociados a la enfermedad denominada estrés, considerada un trastorno mental cuando provoca comportamientos sociales desajustados y malestar persistente en el tiempo.

La Organización Mundial de la Salud y la Organización Panamericana de la Salud reconocen al estrés como una de las enfermedades del presente siglo, que por las dimensiones que ha adquirido debe tratarse como un problema de salud pública. Señalan que es prioritario desarrollar entornos laborales saludables, no sólo para lograr la salud de los trabajadores, sino también para hacer un aporte positivo a la productividad, a la motivación laboral, al espíritu y satisfacción en el trabajo, así como a la calidad de vida en general.

Diversas investigaciones han mostrado que el estrés académico ocurre en los estudiantes de primaria, secundaria y preparatoria; también se ha demostrado que dicho estrés aumenta conforme el estudiante progresa en sus estudios, y que llega a sus grados más altos cuando cursan sus estudios universitarios. Los estudios superiores representan, pues, el punto culminante del estrés académico por las altas cargas de trabajo, pero también porque coinciden con una etapa de la vida en la que el estudiante debe enfrentarse a muchos cambios en su vida.

Así pues, dada la vulnerabilidad de los estudiantes universitarios a sufrir periodos de estrés sostenido, se ha visto en la necesidad de realizar este estudio para evaluar la prevalencia de este fenómeno en estudiantes de QFB de la FES Zaragoza por medio de cuantificación de algunos biomarcadores como ceruloplasmina y cortisol; con la idea de identificar semestres específicos que requieren intervención dentro de la institución y adicionalmente, se pretende obtener información que permita iniciar un diseño de estrategias preventivas.

#### **IV.- HIPÓTESIS**

Con base en información encontrada en diversas fuentes bibliográficas y debido a la constante y creciente exposición a factores estresantes a medida que avanzan a diferentes semestres, los alumnos de la carrera de QFB de la FES Zaragoza presentarán alteraciones en parámetros inmunológicos.

## V.- OBJETIVOS

### 5.1 General

Determinar valores de factores inmunológicos presentes en el Síndrome de Burnout en una muestra poblacional de alumnos de la carrera de QBF de la FES Zaragoza.

### 5.2 Específicos

- Cuantificar cortisol, ceruloplasmina y glucosa en muestras representativas de estudiantes de diferentes semestres.
- Determinar valores referenciales de estos factores inmunológicos y relacionarlos con el síndrome de quemarse en el estudio.
- Obtener datos de presión arterial, Índice de Masa Corporal, hábitos toxicológicos, padecimiento de enfermedades entre otros datos y su relación con los valores inmunológicos.
- Estandarizar técnica de cuantificación de cortisol en cabello por medio del Kit para determinación de cortisol salivar HS SLV-4635.



## VI.- MATERIAL Y EQUIPOS

MATERIAL	MARCA
Cinta métrica	
Gradillas de metal y unicel	
Lancetas estériles	MEDIpoint
Matraz Erlenmeyer (125, 250, 500 mL)	Kimax
Mechero Fisher	
Micro placas de poliestireno para ELISA	DGR
Papel parafilm "M"	American National Can
Pipetas graduadas (2 mL, 5mL)	Pyrex
Placas Falcon (35 mm)	Falcon
Puntas para micro pipeta	BIOHIT
Regla	
Tijeras quirúrgicas	Weldon
Torundas con alcohol	
Tubos capilares heparinizados para hematocrito (75 µL)	GlaswerkWertheim
Tubos de plástico (13 x 100 mm)	
Tubos Eppendorf (2 mL)	
Vasos de precipitado (50 mL, 250 mL, 500 ml)	Pyrex

### REACTIVOS NO BIOLÓGICOS:

REACTIVO	PROVEEDOR
Agarosa	Bioxon
Agua destilada	FES Zaragoza, UNAM
Isopropanol	J.T. Baker
Kit para determinación de cortisol salivar HS SLV-4635	DGR Diagnostics
Metanol	J.T. Baker
Solución Buffer de fosfatos (PBS) pH 8	Lab. 1 P.A. UMIEZ, FES Zaragoza

### REACTIVOS BIOLÓGICOS:

REACTIVO	DESCRIPCIÓN
Muestra de cabello	Alumnos de QFB en curso de 1ro, 3ro, 7mo y 8vo semestre. FES Zaragoza
Muestra de plasma	Alumnos de QFB en curso de 1ro, 3ro, 7mo y 8vo semestre. FES Zaragoza
Suero de conejo anti-ceruloplasmina	Elaborado en Lab. 1 P.A. UMIEZ, FES Zaragoza

**EQUIPO:**

<b>EQUIPO</b>	<b>PROVEEDOR</b>
Agitador RockerPlataform	BellcoGlassInc
Agitador Vortex Genie	Scientific Industries SI
Baño metabólico Mod 253	PresicionCientific
Campana	FES Zaragoza, UNAM
Centrífuga Mod XC-2000	Premiere
Centrífuga VanGuard V6500	Hamilton Bell
Refrigerador EnergySaver	Whirpool
Transiluminador UV-M-20	UVP

**INSTRUMENTO:**

<b>INSTRUMENTO</b>	<b>PROVEEDOR</b>
Balanza analítica PW 254	ADAM
Bascula de baño	Proway
Baumanómetro MD 2000 KTJ-20	Homecare
Espectrofotómetro ELISA UV/VIS	AWARENESS TechnologyInc
Glucómetro ACCU-CHEK Perform	Roche
Micropipetas (0.5-10 µL, 10-100 µL, 100-1000 µL)	BIOHIT Proline
Programa IBM SPSS Statistics 21 para Microsoft XP	IBM

## VII. - MÉTODOS

### 7.1 Historial clínico para alumnos

- Se proporcionó a cada participante una carta de consentimiento informado en la cual se le puso al tanto del proyecto de investigación que se realizaría, el propósito de este y como se llevaría a cabo la toma de muestras biológicas correspondientes. Los participantes voluntarios llenaron la carta con sus datos, firmando de conformidad y consentimiento para participar en el proyecto.
- Se tomaron algunos datos de los alumnos participantes como sexo, edad, padecimientos, uso de medicamentos, alergias, hábitos y la frecuencia con la que consume alcohol y tabaco.

### 7.2 Índice de Masa Corporal (IMC)

- Se solicitó a todos por participantes que se presentaran al laboratorio 1 de la UMIEZ en condiciones de ayuno, en un horario matutino de 7 a 8 de la mañana.
- Se registró el peso de cada alumno con ayuda de una balanza para baño.
- Se tomó la talla y circunferencia de cintura de cada alumno con ayuda de una cinta métrica.
- Una vez obtenidos los datos de peso y talla, se calculó el índice de Masa Corporal de los participantes dividiendo su peso entre su estatura elevada al cuadrado (figura 3) y se clasificaron sus resultados conforme al cuadro 1.

$$\text{IMC} = \frac{\text{Peso (kg)}}{\text{Estatura (m}^2\text{)}}$$

**Fig.3.** Fórmula para el cálculo de Índice de masa corporal

<b>CLASIFICACIÓN DE OBESIDAD</b>		
<b>Clasificación</b>	<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>	
	<b>Valores principales</b>	<b>Valores adicionales</b>
<b>Bajo peso</b>	<b>&lt;18,50</b>	<b>&lt;18,50</b>
<b>Delgadez severa</b>	<16,00	<16,00
<b>Delgadez moderada</b>	16,00 - 16,99	16,00 - 16,99
<b>Delgadez aceptable</b>	17,00 - 18,49	17,00 - 18,49
<b>Normal</b>	18,5 - 24,99	18,5 - 22,99
		23,00 - 24,99
<b>Sobrepeso</b>	≥25,00	≥25,00
<b>Preobeso</b>	25,00 - 29,99	25,00 - 27,49
		27,50 - 29,99
<b>Obesidad</b>	<b>≥30,00</b>	<b>≥30,00</b>
<b>Obesidad tipo I</b>	30,00 - 34,99	30,00 - 32,49
		32,50 - 34,99
<b>Obesidad tipo II</b>	35,00 - 39,99	35,00 - 37,49
		37,50 - 39,99
<b>Obesidad tipo III</b>	≥40,00	≥40,00

**Cuadro 1.** Clasificación de obesidad en relación con los valores de IMC.<sup>17</sup>

### 7.3 Presión sistólica y diastólica

- Para la obtención de los datos de presión arterial, se le solicitó a cada alumno no haber fumado y/o ingerido café, 30 minutos antes de la medición.
- Se pidió al alumno que se sentara y descubriera su brazo derecho, y posteriormente lo apoyara a la altura del corazón sobre la mesa.
- Con el uso de un baumanómetro se tomó su presión arterial sistólica y diastólica de cada uno de ellos.
- Se procedió a calcular los resultados obtenidos de las presiones de los alumnos conforme al cuadro 2.

CLADIFICACIÓN DE PRESIÓN ARTERIAL	
Valores Normales	Hipertensión Arterial
Presión arterial óptima: <120/80 mm de Hg	Etapa 1: 140-159/ 90-99 mm de Hg
Presión arterial normal: 120-129/80 – 84 mm de Hg	Etapa 2: 160-179/ 100-109 mm de Hg
Presión arterial normal alta: 130-139/85-89 mm Hg	Etapa 3: $\geq$ 180/ $\geq$ 110 mm de Hg

**Cuadro 2.** Valores de la presión arterial<sup>17</sup>

## 7.4 Ceruloplasmina

### 7.4.1 Toma de muestra

- Se le solicitó al alumno proporcionar su dedo índice o medio de su mano (izquierda o derecha), y con una torunda de algodón con alcohol se limpió la zona donde se realizaría la punción.
- Se realizó un poco de presión en la yema del dedo del participante y se procedió a llevar a cabo la punción con una lanceta metálica estéril.
- Las muestras de sangre se recolectaron llenando dos tubos capilares heparinizados a  $\frac{3}{4}$  partes de su capacidad aproximadamente.
- Se etiquetó el par de tubos con la clave correspondiente de cada uno de los participantes.

### 7.4.2 Tratamiento previo

- Cada tubo capilar fue sellado de un extremo con ayuda de un mechero, cuidando no calentar o exponer demasiado el tubo a la flama.
- Una vez sellados se procedió a centrifugar a 1000 rpm durante 5 minutos.
- Se observó y evaluó cada uno de ellos verificando que la separación del plasma, de no haber obtenido la separación en alguno de los tubos, se centrifugó nuevamente bajo las mismas condiciones.
- Se almacenó en refrigerador durante 48 horas hasta su uso colocándolos en tubos de plástico en una gradilla, marcados cada uno con su clave correspondiente.

#### *7.4.3 Preparación de placas y técnica de inmunodifusión radial*

- Se pesó 0.3 g de agarosa en balanza analítica.
- Se colocaron los 0.3 g de agarosa pesados en un matraz Erlenmeyer de 125 mL y se adicionó 30 mL de PBS.
- Se colocaron 6 tubos de ensayo de 13X100 en un baño María a 45 °C.
- Posteriormente se introdujo el matraz en un horno de microondas durante lapsos de 10 segundos hasta que se observara el agar completamente disuelto, cuidando de no provocar un derrame del producto por el calentamiento.
- Se adicionaron 2 mL de agarosa al 1% en cada tubo, conservándolos en baño María a 45 °C.
- a cada tubo se añadió 150 µL de suero de conejo anti-ceruloplasmina y SE agitaron con un vortex.
- Se vertió el contenido de cada uno de los tubos en placas de 35 mm Falcon.
- Se dejaron reposar y solidificar todas las placas a temperatura ambiente.
- Una vez solidificado el material, se formaron 4 perforaciones de 3 mm en cada placa, de manera homologa y a la misma distancia, y se procedió a realizar una curva de calibración usando estándares de ceruloplasmina humana de 15, 30, 45 y 60 mg/dL, contenidos en 5 µL.
- Se colocaron 5 µL de las muestras y se introdujeron en una incubadora por 48 h, pasado este tiempo, se procedió a realizar la medición de los halos de inhibición e interpolar los resultados obtenidos en la curva estándar de precipitación realizada.

## 7.5 Glucosa

- Se encendió el glucómetro *ACCU-CHEK® Perform* utilizado para esta prueba.
- Se configuró el equipo según el manual correspondiente antes de la medición de muestras.
- Una vez tomada la muestra de sangre correspondiente para la técnica de ceruloplasmina, se colocó una gota de sangre en una tira reactiva del glucómetro.
- Se procedió a introducir la tira reactiva con la muestra de sangre en el glucómetro y se registró el contenido de glucosa obtenido para cada participante.

## 7.6 Cortisol en cabello <sup>80</sup>

### 7.6.1 Toma de muestra

- Se solicitó a cada alumno que se sentara en un banco y, en caso de que alguno tuviese amarrado el cabello, se le pidió soltar el mismo para la recolección de la muestra.
- Con ayuda de unas tijeras quirúrgicas, se cortó una porción de cabello de la parte inferior trasera de la cabeza. La cantidad tomada se estandarizó con una muestra proporcional representativa tomada con anterioridad.
- Se colocó la muestra en una bolsa pequeña de plástico, se etiquetó con la clave correspondiente del participante y se almacenó en un cajón, a temperatura ambiente y protegida de la luz hasta su tratamiento.

### 7.6.1 Tratamiento previo



- Cada una de las muestras recolectadas se trozó finamente con ayuda de unas tijeras quirúrgicas.
- Se colocó el cabello trozado en un tubo Eppendorf de 2 mL, previamente pesado en una balanza analítica y etiquetado con su clave correspondiente.
- Una vez obtenidas todas las muestras finamente trozadas y colocadas en su respectivo tubo, se realizaron 3 lavados con alcohol isopropílico, cada lavado realizado con ayuda del Vortex, se decantó la muestra para separar el alcohol y se dejó secar durante al menos 5 horas en un lugar fresco protegido de la luz.
- Se añadió 1 mL de metanol y se selló perfectamente el tubo con papel parafilm.
- Se procedió a incubar las muestras en un baño metabólico a 50 °C durante 16 horas, cuidando que el nivel del agua no sobrepasara el tapón sellado del tubo.
- Después de la incubación, se dejó enfriar a temperatura ambiente, se extrajo el metanol por decantación y, con ayuda de una jeringa de 1 mL, se transfirió el contenido extraído a otro tubo Eppendorf etiquetado con la clave correspondiente.
- El disolvente residual de cada muestra fue evaporado por calentamiento en baño metabólico a 50 °C.
- Una vez evaporado por completo el metanol, se añadió a cada tubo 120 µL de PBS pH 8 y se mezcló perfectamente con ayuda del Vortex.

#### *7.6.2 Cuantificación de cortisol por ELISA (Kit para determinación de cortisol salivar HS SLV-4635)81*

- Para la cuantificación del cortisol por el método ELISA mediante el uso del “Kit para determinación de cortisol salivar HS SLV-4635”, se elaboró una

curva estándar con soluciones controles de concentraciones conocidas: 0, 0.1, 0.5, 1.5, 4, 10 y 30 ng/mL; proporcionadas por el Kit.

- Los siguientes pasos corresponden al manual de usuario del Kit:
  - Se colocó en la Micro placa de poliestireno para ELISA (12X8 pocillos), 100  $\mu$ L de cada una de las soluciones estándar, control negativo y muestras tratadas en cada uno de los pocillos, con una punta para Micropipeta diferente para cada una de ellas.
  - La colocación de las muestras en los pocillos se efectuó siguiendo un orden ascendente e identificando cada pocillo con un número clave de cada muestra.
  - Se vertió 200  $\mu$ L de *Enzima conjugada* dentro de los pocillos con las muestras y estándares.
  - Se colocaron a reposo las microplacas durante 60 minutos a temperatura ambiente en el agitador RockerPlataform.
  - Se realizaron las mediciones en el espectro UV a las condiciones descritas en el manual, para todas las muestras.

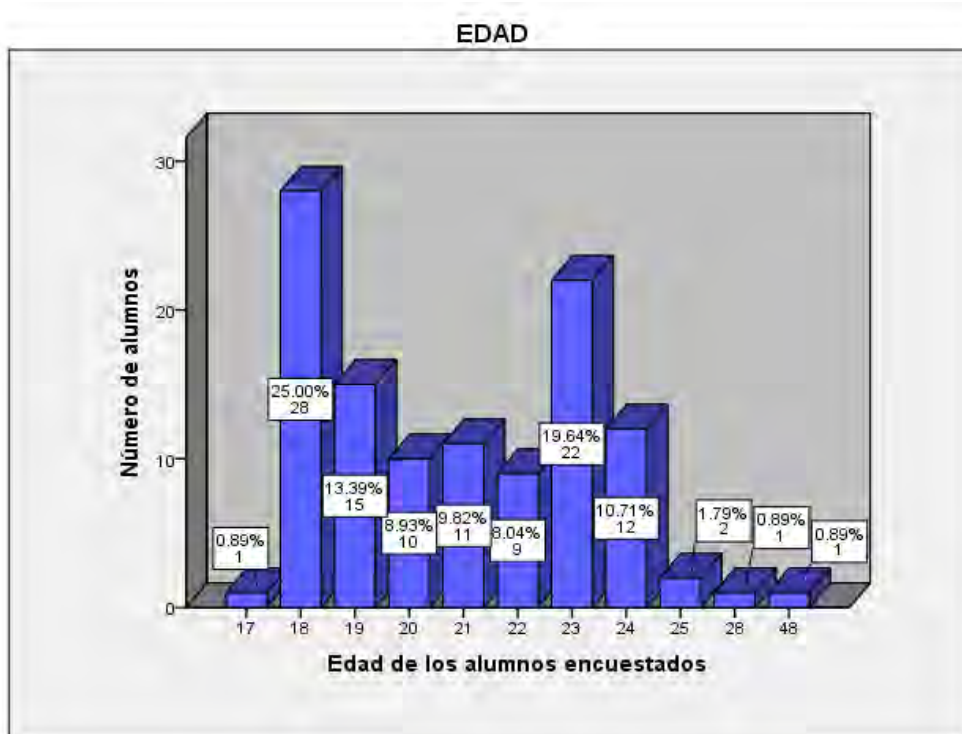
## VIII.- RESULTADOS

De una población de 112 alumnos encuestados de la carrera de QFB del ciclo escolar 2013-2014 en curso de los semestres de nivel básico, intermedio y terminal, 70 (62.5%) pertenecen al sexo femenino y 42 (37.5%) de los alumnos pertenecen al sexo masculino. Gráfica 5.1



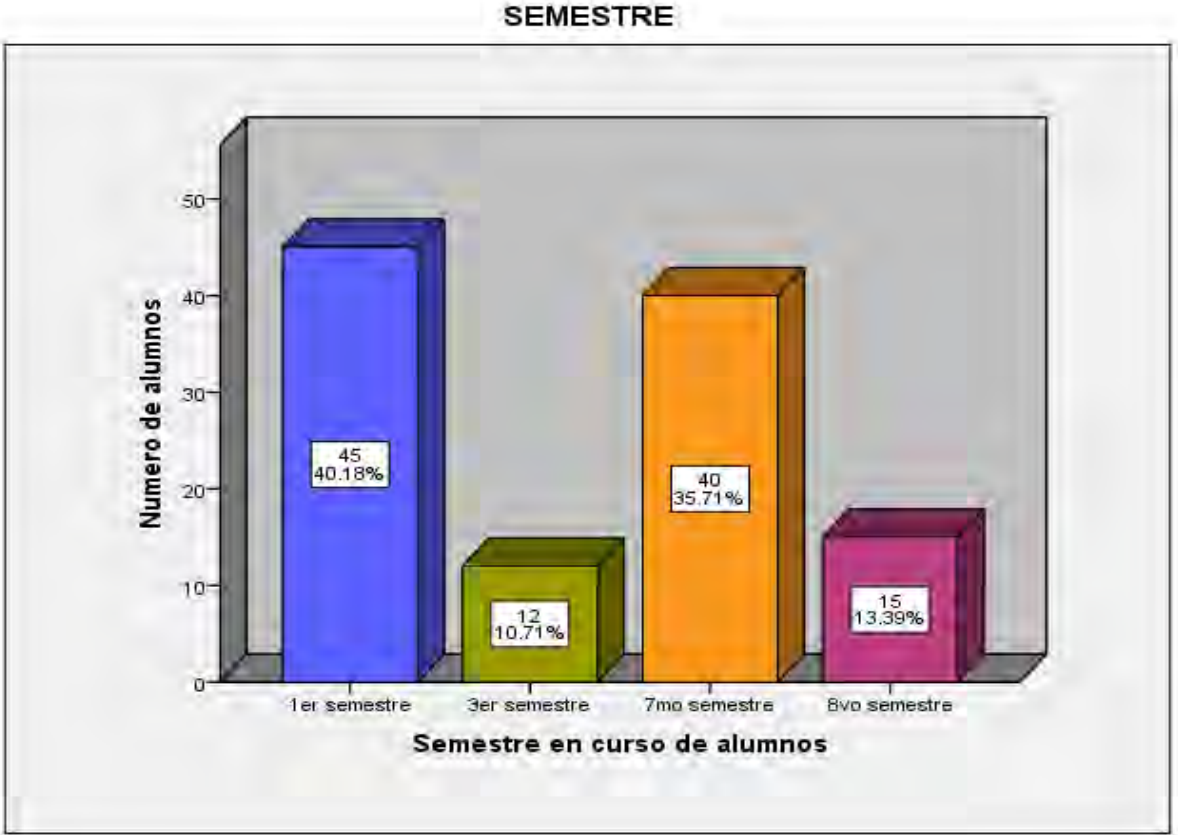
**Gráfica 5.1** Sexo de los alumnos participantes

De 112 alumnos encuestados, 1 (0.89%) tiene 17 años de edad, 28 (25%) tienen 18 años de edad, 15 (13.39%) tienen 19 años de edad, 10 (8.93%) tienen 20 años de edad, 11 (9.82%) tienen 21 años de edad, 9 (8.04%) tienen 22 años de edad, 22 (19.64%) tienen 23 años de edad, 12 (10.71%) tienen 24 años de edad, 2 (1.79%) tienen 25 años de edad, 1 (0.89%) tiene 28 años de edad y 1 (0.89%) tiene 48 años de edad; como se muestra en la gráfica 5.2.



**Gráfica 5.2** Edades de los alumnos participantes

De los 112 alumnos encuestados, 45 (40.18%) pertenecen al primer semestre del ciclo escolar 2013-2014, 12 (10.71%) pertenecen al tercer semestre, 40 (35.71%) pertenecen a séptimo semestre y 15 (13.39%) pertenecen a octavo semestre como se muestra en la gráfica 5.3.



**Gráfica 5.3** Semestre en el que cursa el alumno participante durante el ciclo escolar 2013-2014

De 112 alumnos encuestados, 89 (79.46%) no padecen ningún tipo de alergia, 7 (6.25%) presentan alergia únicamente a la penicilina, 3 (2.68%) presentan alergia al polvo y el porcentaje restante presentan alergia al/los medicamento/s o alimentos en porcentaje del 0.89% descritos a continuación en la tabla 5.4.

<b>Alergia</b>	<b>Número de alumnos</b>	<b>Porcentaje</b>
Ninguno	89	79.46%
Penicilina	7	6.25%
Polvo	3	2.68%
Amoxicilina	1	0.89%
Faciclor	1	0.89%
Trimetroprima	1	0.89%
Metronidazol	1	0.89%
Gentromicina	1	0.89%
Ciprofloxacina	1	0.89%
Potasio	1	0.89%
Paracetamol, penicilina	1	0.89%
Penicilina, ampicilina, acitromicina	1	0.89%
Salbutamol, ambroxol	1	0.89%
Ciprofloxacina, mariscos	1	0.89%
Colorante amarillo	1	0.89%
Carnes rojas	1	0.89%

**Tabla 5.4** Padecimientos de alergias de los alumnos encuestados

De 112 alumnos encuestados, 102 (91.07%) no padece de algún tipo de enfermedad, los 10 alumnos restantes (8.93%) presentan al menos una de las enfermedades descritas a continuación en la tabla 5.5.

<b>Enfermedad</b>	<b>Número de alumnos</b>	<b>Porcentaje</b>
Ninguna	102	91.07%
Hipertensión	1	0.89%
Gastritis	1	0.89%
Gastrocolitis	1	0.89%
Hipotensión	1	0.89%
Atritis reumatoide	1	0.89%
Esquizofrenia	1	0.89%
Rinitis	1	0.89%
Rinitis, sinusitis	1	0.89%
Diabetes, hipertensión	1	0.89%
Hiperpotasemia	1	0.89%

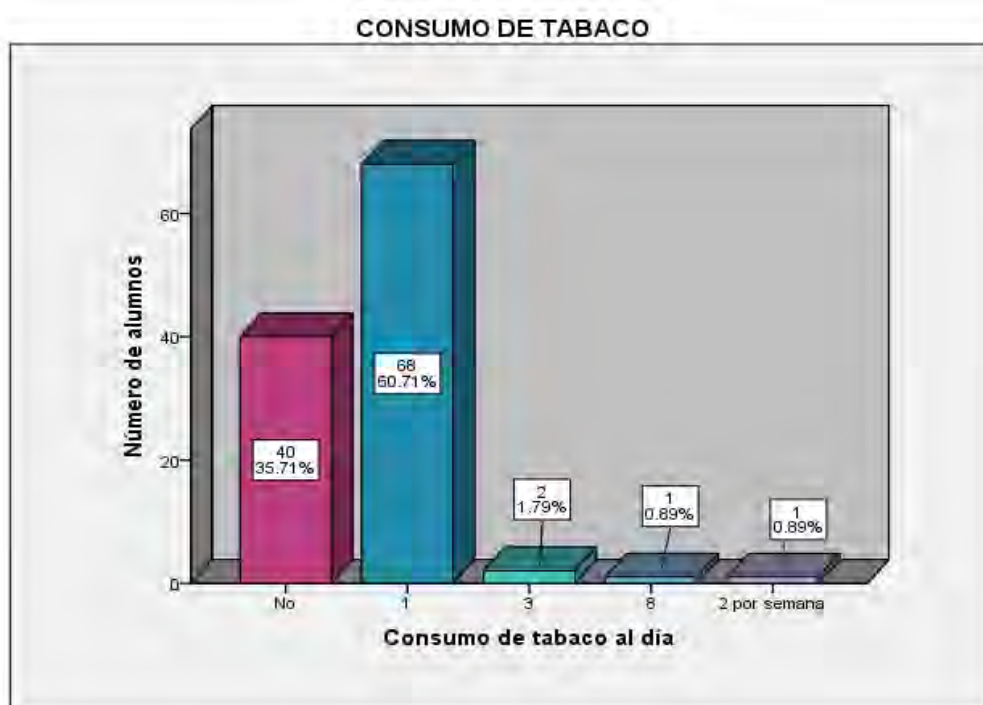
**Tabla 5.5** Padecimiento de alguna enfermedad de los alumnos participantes

De 112 alumnos encuestados, 107 (95.54%) no usa algún tipo de medicamento, los 5 alumnos restantes (4.46%) toman a menos un medicamento como se presenta en la tabla 5.6.

Medicamento	Número de alumnos	Porcentaje
Ninguno	107	95.54%
Progesterona	1	0.89%
Citalopram	1	0.89%
Metformina, captopril, pioglitazona	1	0.89%
Metotrexato, plaquenil, Ac. Fólico	1	0.89%
Olanzapina, venlafaxina	1	0.89%

**Tabla 5.6** Uso de algunos medicamentos de los alumnos participantes

De los 112 participantes encuestados, 40 (35.71%) no consumen tabaco, 68 (60.71%) consumen un tabaco al día, 2 (1.79%) consumen tres tabacos al día, 1 (0.89%) consumen 8 cigarrillos diariamente y 1 (0.89%) consumen dos tabacos por semana como se muestra en la gráfica 5.7.



**Gráfica 5.7** Consumo diario de tabaco de los alumnos encuestados

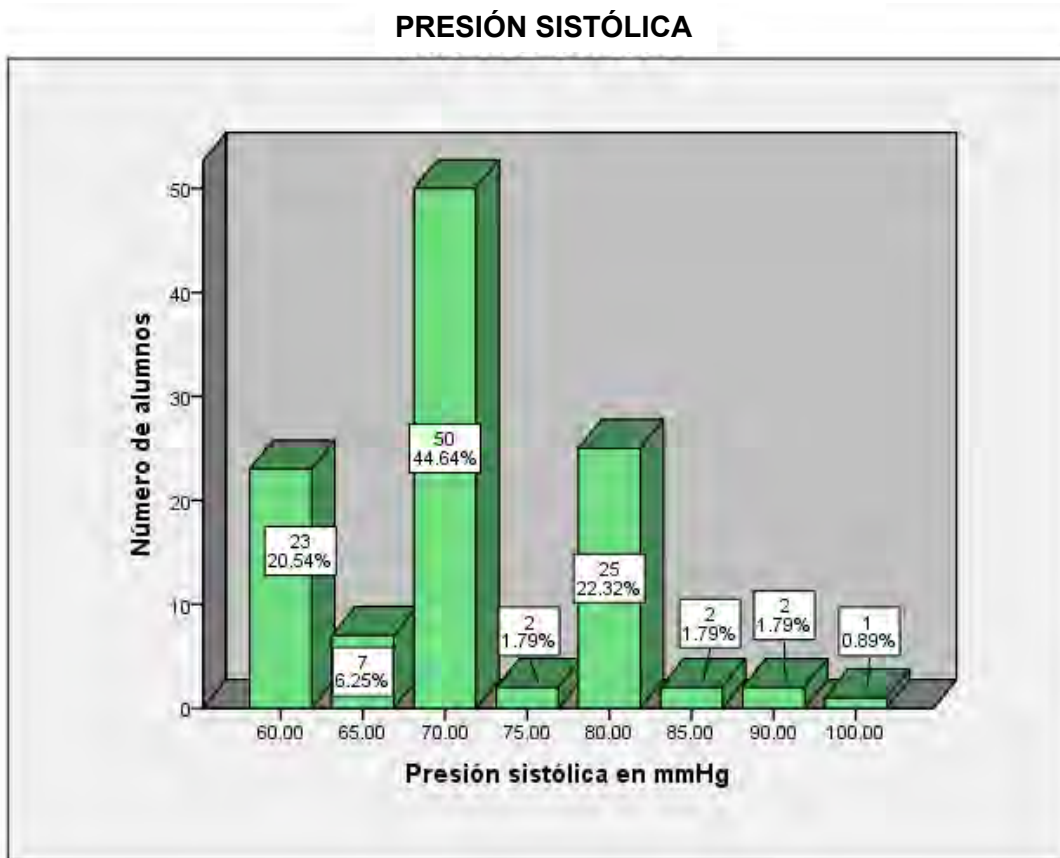
El gráfico 5.8 muestra que, de 112 participantes encuestados, 58 (51.79%) consumen algún tipo de bebidas alcohólicas, mientras que 54 (48.21%) no las consumen.



**Gráfica 5.8** Consumo de bebidas alcohólicas de los alumnos participantes.

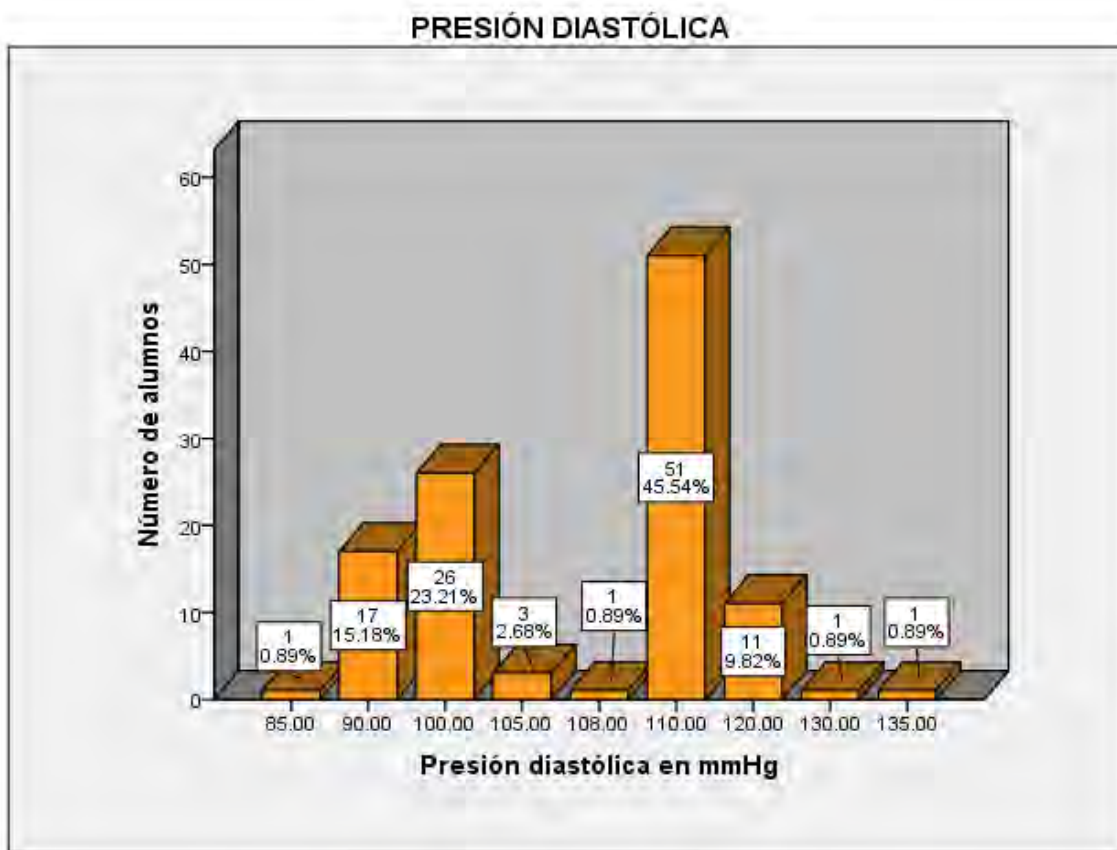


Con base en la gráfica 5.9, la presión sistólica de 112 alumnos encuestados es la siguiente: 23 (20.54%) se encuentran en 60 mmHg, 7 (6.25%) registran 65, 50 (44.64%) se encontraron en 70, 2 (1.79%) muestran 75, 25 (22.32%) se encuentran en 80, 2 (1.79 %) se encuentran en 85, 2 (1.79 %) se encuentran en 90 y 1 alumno (0.89 %) se encuentran en 100 mmHg.



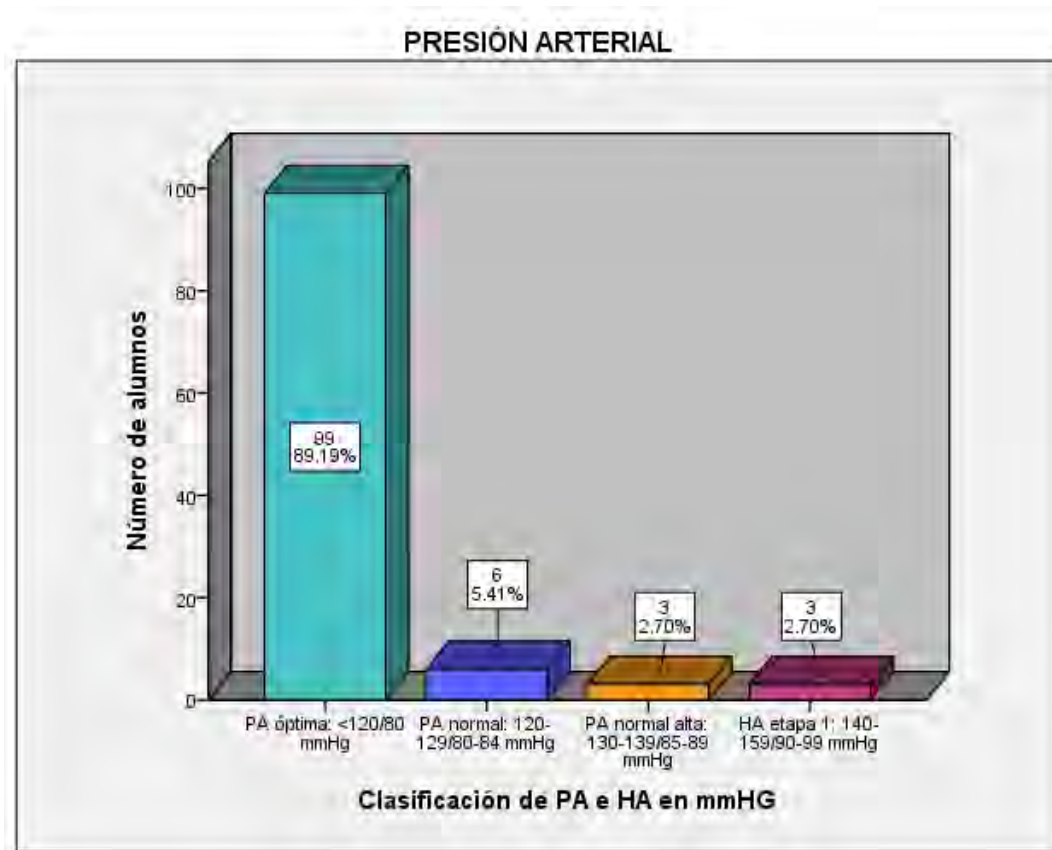
**Gráfica 5.9** Datos de presión sistólica de los alumnos participantes

De acuerdo a la presión diastólica que se registró de los 112 alumnos, los resultados en la gráfica 5.10 fueron los siguientes: 1 alumno (0.89%) muestran 85 mmHg, 17 (15.18%) se encuentran en 90, 26 (23.21%) se encuentran en 100, 3 (2.68%) presentan 105, 1 (0.89%) tienen 108, 51 (45.54%)se encuentran en 110, 11 (9.82%) se encuentran en 120, 1 (0.89%) se registró en 130 y un alumno se encuentra en 135 mmHg.



**Gráfica 5.10** Datos de presión diastólica de los alumnos participantes

Con base en los datos obtenidos de las presiones sistólicas y diastólicas de los 112 participantes, la gráfica 5.11 muestra la clasificación de presión arterial e hipertensión arterial. 99 alumnos (98.19%) presentan una presión arterial óptima, 6 (5.41%) muestran su presión arterial normal, 3 (2.7%) registran una presión arterial normal alta y por último 3 alumnos (2.7%) se encuentran en la etapa 1 de hipertensión arterial.



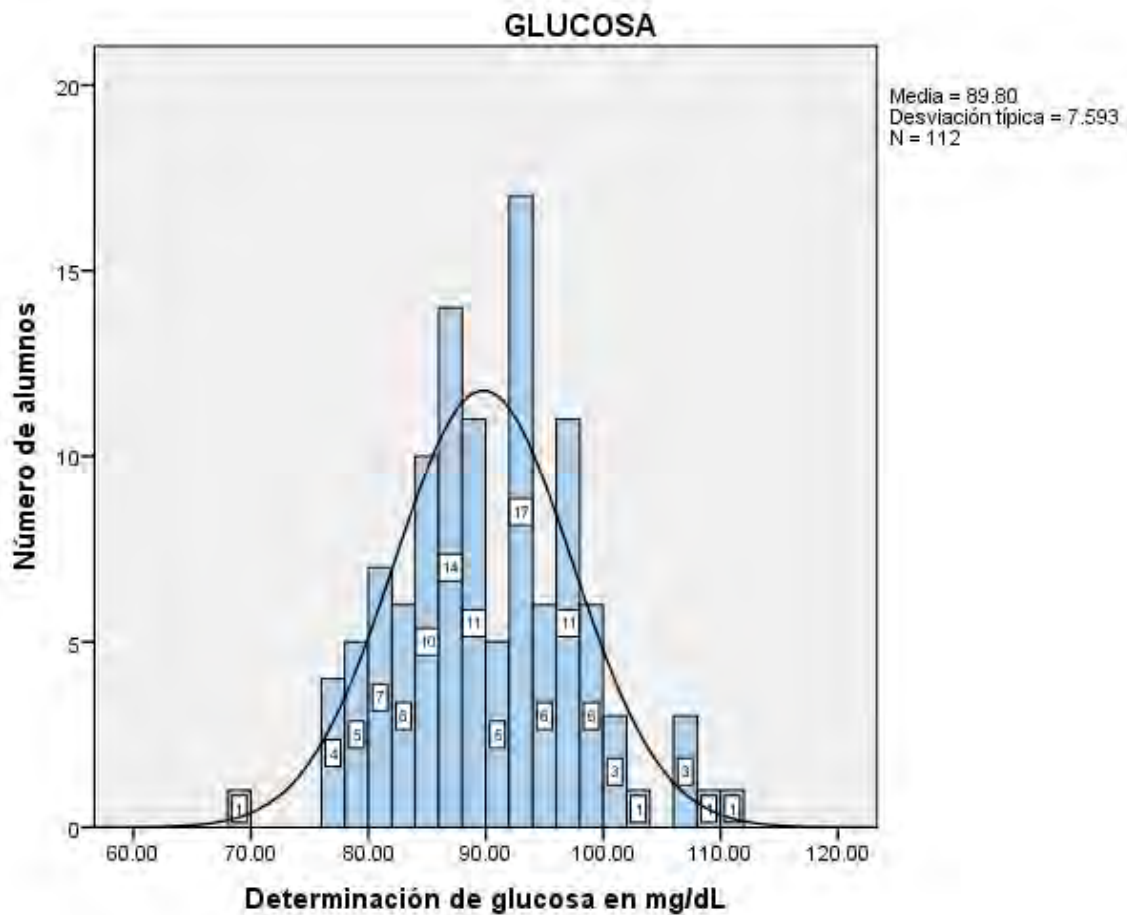
**Gráfica 5.11** Clasificación de Presión Arterial e Hipertensión Arterial de los alumnos participantes

En la gráfica 5.12 se muestra la clasificación de obesidad de acuerdo al IMC de los 112 participantes, de los cuales 2 (1.79%) presenta una delgadez moderada, 3 (2.68%) tienen delgadez aceptable, 72 (64.29%) se encuentran dentro de los estándares normales de IMC, 26 (23.21%) presentan indicios de pre obesidad, 8 (7.14%) entran en la clasificación de obesidad tipo I y 1 alumno (0.89%) se encuentra clasificado en obesidad tipo II.



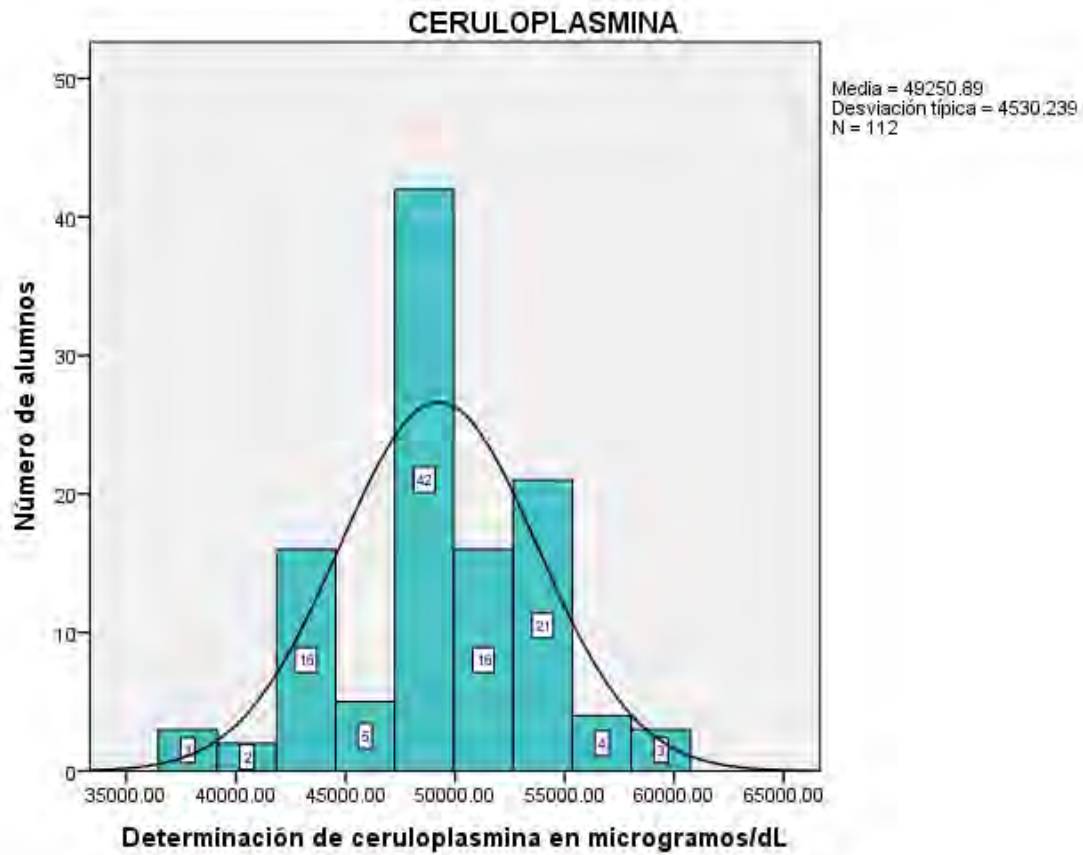
**Gráfica 5.12** Clasificación de tipo de obesidad según el IMC de los alumnos participantes

De un total de 112 muestras de alumnos con respecto a los niveles de glucosa en sangre, 1 alumno presenta menores a 70 mg/dL, 9 alumnos presentan niveles entre 76 y 79 mg/dL, 48 alumnos muestran niveles entre 80 y 89 mg/dL, 45 alumnos muestran niveles entre 90 y 99 mg/dL, 8 alumnos exhiben niveles entre 100 y 108 mg/dL y un alumno muestra un nivel de glucosa de 111 mg/dL; con una media de los resultados de 89.8 mg/dL y una desviación típica de 7.593, tal como lo muestra la gráfica 5.13.



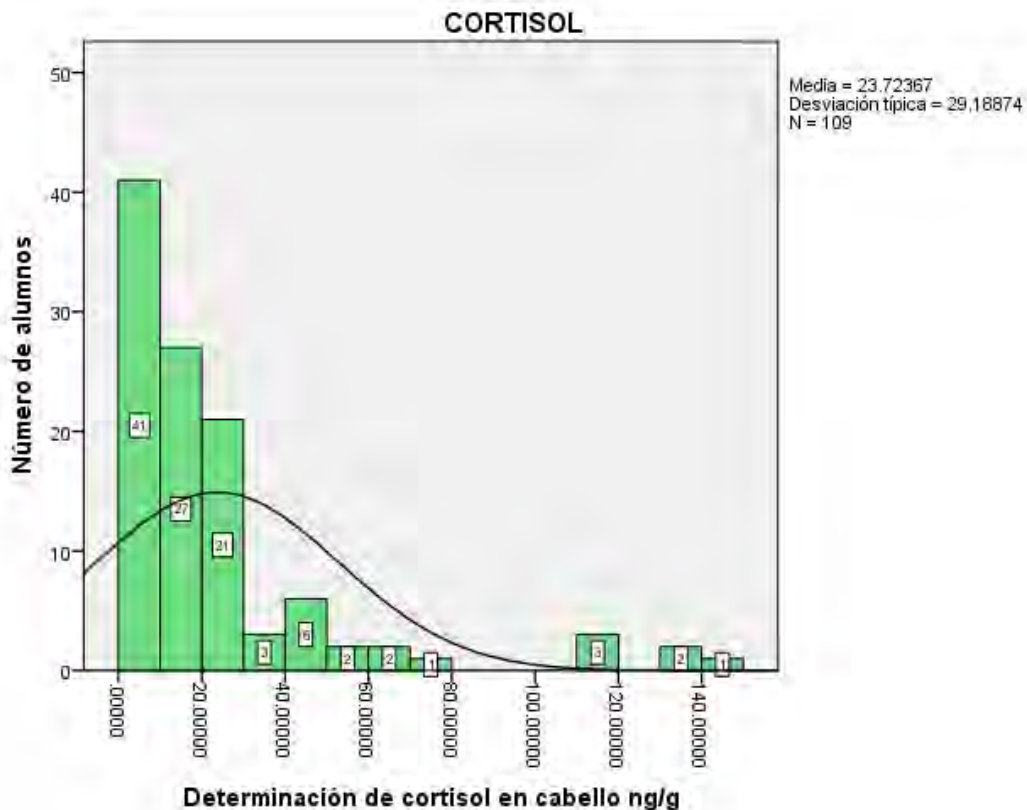
**Gráfica 5.13** Niveles de glucosa en sangre en mg/dL de los alumnos participantes

De las 112 muestras de plasma obtenidas de los participantes, 3 alumnos presentan niveles de ceruloplasmina de 37800  $\mu\text{g/dL}$ , 18 alumnos muestran niveles entre 40500 y 43200  $\mu\text{g/dL}$ , 47 alumnos registran entre 45900 y 48600  $\mu\text{g/dL}$ , 37 participantes exhiben entre 51300 y 54000  $\mu\text{g/dL}$  y 7 alumnos muestran niveles de ceruloplasmina entre 56700 y 59400  $\mu\text{g/dL}$ , como lo muestra la gráfica 15.14



**Gráfica 5.14** Valores de ceruloplasmina en plasma registrados en  $\mu\text{g/dL}$  de los alumnos participantes

De un total de 112 muestras de cabello de los alumnos con 3 datos excluidos del sistema, 68 presentaron niveles de cortisol entre 0.69906 y 18.64741 ng/g, 24 participantes muestran niveles entre 20.22402 y 39.68072 ng/g, 8 alumnos registraron niveles entre 41.89046 y 59.80567 ng/g, 3 participantes se encontraron entre 66.11728 y 39.68072 ng/g, 3 alumnos presentaron niveles de cortisol entre 113.18380 y 118.63881 ng/g, 2 alumnos mostraron niveles de 131.43449 y 131.45840 ng/g respectivamente y 1 alumno presentó una concentración de cortisol de 142.04246 ng/g como se muestra en la gráfica 5.15.



**Gráfica 5.15** Concentración de cortisol en cabello en ng/g de los alumnos participantes

En el tratamiento estadístico de los resultados se realizó una ANOVA de un factor para poder determinar si existe diferencia entre las medias entre grupos de semestres de las pruebas bioquímicas realizadas, los datos que muestra el cuadro 1 en la columna de significancia es de 0.024 en el caso de la determinación de ceruloplasmina en plasma, 0.031 en el caso de la determinación de glucosa en sangre, 0.334 en el apartado de IMC y 0.620 en la determinación de cortisol en cabello.

**ANOVA de un factor**

		Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Determinación de ceruloplasmina en microgramos/dL	Inter-grupos	189211660.714	3	63070553.571	3.261	.024
	Intra-grupos	2088848250.00	108	19341187.500		
	Total	2278059910.71	111			
		0	4			
Determinación de glucosa en mg/dL	Inter-grupos	502.584	3	167.528	3.068	.031
	Intra-grupos	5897.094	108	54.603		
	Total	6399.679	111			
IMC	Inter-grupos	47.798	3	15.933	1.147	.334
	Intra-grupos	1500.595	108	13.894		
	Total	1548.393	111			
Determinación de cortisol en cabello ng/g	Inter-grupos	1538.609	3	512.870	.595	.620
	Intra-grupos	90475.510	105	861.672		
	Total	92014.118	108			

**Cuadro 1.** Prueba estadística ANOVA de un factor para las pruebas bioquímica-clínicas determinadas en los alumnos participantes.



Del cálculo realizado de ANOVA se realizó una prueba *posthoc* de Tukey para confirmar la diferencia de las medias entre semestres para la determinación de ceruloplasmina en plasma; en los cuales para el subconjunto 1 se obtuvo un valor de significancia de 0.087 para tercer y octavo semestre y para el subconjunto 2 se obtuvo un valor de 0.842 para octavo, séptimo y primer semestre como se muestra a continuación en el cuadro 3.

**Determinación de ceruloplasmina en microgramos/dL**

HSD de Tukey<sup>a,b</sup>

Semestre en curso de alumnos	N	Subconjunto para alfa = 0.05	
		1	2
3er semestre	12	45675.0000	
8vo semestre	15	48960.0000	48960.0000
7mo semestre	40		49477.5000
1er semestre	45		50100.0000
Sig.		.087	.842

Se muestran las medias para los grupos en los subconjuntos homogéneos.

a. Usa el tamaño muestral de la media armónica = 20.282.

b. Los tamaños de los grupos no son iguales. Se utilizará la media armónica de los tamaños de los grupos. Los niveles de error de tipo I no están garantizados.

**Cuadro 3.** Prueba *posthoc* de Tukey para determinación de diferencias de medias entre semestres de la determinación de ceruloplasmina en plasma evaluada en los alumnos participantes.

Del cálculo de ANOVA obtenido se realizó una prueba de Tukey para comprobación de diferencia de medias entre semestres de la determinación de glucosa en sangre de los alumnos participantes con un valor de significancia de 0.145 para el subconjunto como se muestra el cuadro 4.

**Determinación de glucosa en mg/dL**

HSD de Tukey<sup>a,b</sup>

Semestre en curso de alumnos	N	Subconjunto para alfa = 0.05	
		1	
3er semestre	12		87.0833
1er semestre	45		87.9111
7mo semestre	40		91.9000
8vo semestre	15		92.0667
Sig.			.145

Se muestran las medias para los grupos en los subconjuntos homogéneos.

- a. Usa el tamaño muestral de la media armónica = 20.282.
- b. Los tamaños de los grupos no son iguales. Se utilizará la media armónica de los tamaños de los grupos. Los niveles de error de tipo I no están garantizados.

En el cuadro 5 se muestra la prueba *posthoc* de Tukey para la determinación de diferencia de medias en el cálculo de IMC de los alumnos participantes, donde se obtuvo un valor de significancia de 0.171 para el subconjunto.

### IMC

HSD de Tukey <sup>a,b</sup>

Semestre en curso de alumnos	N	Subconjunto para alfa = 0.05
		1
3er semestre	12	22.0647
1er semestre	45	23.6382
7mo semestre	40	24.1066
8vo semestre	15	24.4833
Sig.		.171

Se muestran las medias para los grupos en los subconjuntos homogéneos.

- a. Usa el tamaño muestral de la media armónica = 20.282.
- b. Los tamaños de los grupos no son iguales. Se utilizará la media armónica de los tamaños de los grupos. Los niveles de error de tipo I no están garantizados.

**Cuadro 5.** Prueba *posthoc* de Tukey para el análisis de medias del cálculo de IMC entre semestres de los alumnos participantes.

En el cuadro 6 se muestra la prueba *posthoc* de Tukey para la determinación entre diferencia de medias de la prueba bioquímica de cortisol en cabello, donde el subconjunto tuvo un valor de significancia de 0.789

**Determinación de cortisol en cabello ng/g**

HSD de Tukey<sup>a,b</sup>

Semestre en curso de alumnos	N	Subconjunto para alfa = 0.05
		1
1er semestre	45	19.8914353
3er semestre	12	21.2634236
7mo semestre	39	27.2442523
8vo semestre	13	28.6983623
Sig.		.789

Se muestran las medias para los grupos en los subconjuntos homogéneos.

- a. Usa el tamaño muestral de la media armónica = 19.220.
- b. Los tamaños de los grupos no son iguales. Se utilizará la media armónica de los tamaños de los grupos. Los niveles de error de tipo I no están garantizados.

**Cuadro 6.** Prueba *posthoc* realizada para la prueba de cortisol en cabello entre semestres de los alumnos participantes

## **X.- ANÁLISIS DE RESULTADOS:**

### ***ANÁLISIS DESCRIPTIVOS***

La población de estudio se conformó por 112 alumnos del bloque básico, intermedio y terminal de la Carrera de QFB de la FES Zaragoza, cuyas edades se encontraban desde 17 años hasta 48 años, con media de edad de 21 años ( $S \pm 3.49$ ); con respecto al género se encontró una distribución un poco desproporcionada con 37.5% de hombres contra 62.5% de mujeres; distribuidos en un 40.18 % de alumnos que cursan primer semestre, 10.71% que cursan tercer semestre, 35.71% que se encuentran en séptimo semestre y 13.39% que cursan octavo semestre.

Con respecto a la relación entre las alergias y el síndrome de burnout, se encontró que la mayor parte de la población encuestada (79.46%) no padece de alguna alergia que pudiese influir en resultados relacionados con el síndrome, el porcentaje restante padece diversas alergias las cuales por el hecho de ser una muestra de alumnos muy pequeña, no puede determinarse con seguridad que influyan o no de algún modo con el aumento o disminución de ciertos factores bioquímicos que pueden verse relacionados con el desarrollo del síndrome de quemarse en el estudio.

Sin embargo, es necesario tener presente que, si bien el estrés moderado produce un aumento de los glucocorticoides y con ello frena la síntesis de histamina y mejora sustancialmente el proceso alérgico, frente a un estrés grave el aumento de CRH lleva a un aumento de la histamina. Esto es muy importante, porque cuando hay un estrés grave y mantenido se liberan grandes cantidades de histamina, la que va a tener un efecto muy importante a nivel periférico sobre las poblaciones de linfocitos TH2 y a exacerbar la dermatitis, la rinitis alérgica y la urticaria.<sup>82</sup>

El estrés, especialmente cuando es un factor que se mantiene constante, tiene una gran relación con la respuesta inmune y afecta no sólo el proceso de infecciones

recurrentes, sino también el desarrollo de procesos autoinmunes, desarrollo de alergia o procesos tumorales.

En el caso de las enfermedades que padecen algunos alumnos encuestados se puede percibir que la mayor parte de la población (91.07%) no padece de alguna enfermedad la cual pueda relacionarse de alguna manera con cambios fisiológicos-inmunológicos que puedan describir causa de estrés o el desarrollo del síndrome de Burnout. Aunque el porcentaje restante padecen ciertas patologías crónicas, el tamaño de muestra es considerado demasiado pequeño para realizar un análisis estadístico que demuestre cierta correlación entre el burnout con los padecimientos que presentan los alumnos.

No se debe perder de vista las hipótesis y teorías que han manejado cientos de autores en diversos artículos<sup>6, 24, 25, 26, 27</sup> con respecto a la relación del estrés y el desarrollo de enfermedades crónico-degenerativas; aunando a esto el hecho de las personas que adquieren este tipo de deficiencias debido a malos hábitos alimenticios, falta de actividades físicas o recreativas, depresión y problemas psicológicos, enfermedades hereditarias y problemas fisiológicos adquiridos desde el nacimiento de los individuos.

Muchas de las enfermedades que se asocian con la vejez son enfermedades crónicas las que se adquieren aproximadamente a los 30 años, como es el caso de la artritis, diabetes, enfermedades cardíacas, reumatismo, lesiones ortopédicas, alteraciones mentales y nerviosas. Por lo tanto, el envejecimiento en sí mismo no es una enfermedad y la mayor parte de las personas ancianas gozan de buena salud, aunque no se puede negar que está acompañado de cambios físicos y que incrementa la posibilidad de desarrollar enfermedades crónicas, porque el equilibrio orgánico es más frágil.<sup>83</sup>

Por tal motivo debe considerarse que tanto los alumnos que no padecen alguna enfermedad crónico-degenerativa como los que ya padecen una, son susceptibles a cambios fisiológicos que alteren la homeostasis de su organismo debido

primordialmente a hábitos poco saludables y a encontrarse constantemente relacionado con agentes estresores en el ámbito que los rodean.

Con respecto al uso de algunos medicamentos y la posible alteración de resultados en la toma de muestras y valores como la presión arterial, glucosa en sangre, ceruloplasmina y cortisol en cabello, la mayor parte de la población de alumnos encuestados (95.54%) respondieron no estar utilizando algún medicamento, mientras el porcentaje restante dijo estar consumiendo al menos un medicamento. Sin embargo, este porcentaje restante (4.46%) es un valor el cual no representa un factor que pudiera alterar los resultados para la evaluación de pruebas bioquímicas-clínicas que muestren alteraciones que pueden relacionarse con el síndrome de burnout.

En el consumo de tabaco, la mayor parte de los alumnos consumen al menos 1 cigarrillo al día mientras el 35.71% de ellos no lo consumen, esto pudiera tener relación con el hecho de que esta adicción puede durar años y en el futuro pudieran desarrollar alguna deficiencia cardiaca o inclusive algún tipo de cáncer. Estas deficiencias tienen de algún modo relación con el desarrollo del síndrome de burnout.

Suele encontrarse relación entre fumar y estrés. En los adolescentes se les incrementa el nivel de estrés conforme incrementan su patrón de consumo regular de tabaco. En los adultos, fumar ayuda a relajarse, encontrándose que están más estresados que los no fumadores y, cuando los fumadores dejan de fumar, les disminuye el nivel de estrés conforme transcurre el tiempo.

Ikard, Green y Horn (1969) cuando elaboraron una escala para diferenciar a tipos de fumadores, encontraron que la mayoría de ellos estaban de acuerdo con que el tabaco era relajante y placentero.<sup>84</sup> Se puede encontrar en los distintos estudios afirmaciones de que el tabaco es relajante y placentero <sup>85</sup> pero, a la inversa, cuando la persona no puede fumar o está bajo los efectos del síndrome de abstinencia de la nicotina, tiene sentimientos de estrés y de irritabilidad. <sup>86</sup>

Otros estudios, como el de Parrott y Garnham <sup>87</sup> encuentran que cuando el fumador fuma su nivel de estrés es el mismo que el de un no fumador, pero fuera de estos periodos, cuando está sin fumar, su nivel de estrés es mayor, lo que muestra como la nicotina es un modulador del humor en fumadores. Fumar les ayudaría a reestablecer un nivel normal o adecuado de estrés para ellos, que tienen incrementado cuando no fuman. Esto lleva a algunos autores, como Parrott a proponer que la dependencia de la nicotina parece ser una causa directa del estrés.

Que el nivel de estrés se incrementa en los fumadores adolescentes tiene claras implicaciones para el inicio y para su prevención, para la consolidación del consumo y para el abandono de los cigarrillos. En los estudios realizados con adolescentes aparece consistentemente esta relación entre fumar y estrés, como entre fumar y mayor porcentaje de trastornos de ansiedad respecto a los que no fuman.<sup>88</sup>

En cuanto al tema de consumo de bebidas alcohólicas en los alumnos de QFB encuestados, el 51.79% de ellos respondió consumir algún tipo de bebidas (que por lo regular es al menos un día a la semana), mientras que el 48.21% afirmó no beber alcohol. En este rubro de la presente investigación se puede observar que relativamente hay un 50% de alumnos que consumen alcohol y un 50% que no, por lo tanto es importante resaltar que el consumo de bebidas alcohólicas puede ser una fuente que propicia síntomas de estrés, depresión o ansiedad en las personas que las consumen; esto a la larga puede propiciar a una adicción por el hecho de afrontar el estrés con el consumo de alcohol y, por ende, pueden desarrollar problemas como cirrosis, problemas cardiovasculares, algún tipo de cáncer o alguna otra enfermedad relacionada con el alcoholismo.

El individuo se somete al estrés que sus relaciones sociales y económicas le imponen y como resultado de ello aparece una respuesta que comprende lo físico, lo social y lo biológico. La respuesta a ese estrés puede ser directa o indirecta, pero



siempre va a promover un nuevo nivel de adaptación y una respuesta que puede incitar al uso del alcohol como intermediador estimulante que fortalezca la capacidad adaptativa y la respuesta misma. Cuando la respuesta es directa, la conducta inmediata que determina tiende a amortiguar los efectos, pero no siempre lo consigue sin ayuda, y esa ayuda no pocas veces es el alcohol, respaldado por la tradición y la cultura, y cuando eso ocurre, el peligro de su repetición y habituación aparece.

Si por el contrario, la respuesta es indirecta, esos peligros son mayores, porque determinan desajuste emocional, lucha sin resultado y búsqueda de equilibrio, la necesidad de la "ayuda" del alcohol y la probabilidad de apelar a éste, es mucho mayor, y da lugar a mayor riesgo y a una evolución mucho más rápida, porque el restablecimiento artificial y transitorio del desajuste emocional resulta una gratificación mucho más necesaria, mejor recibida y que viene a poner término a una cierta lucha del sujeto por restablecer el equilibrio, perturbado, que luego le resultaría mucho más atractiva su búsqueda, dando lugar a un acondicionamiento que puede volverse habitual, y resultar el camino al alcoholismo.<sup>89</sup>

Muchos autores han descrito la influencia que tiene el estrés y el aumento de la presión arterial en las personas, la cual puede desarrollar problemas cardiovasculares con el paso del tiempo. En el estudio realizado se clasificaron a los alumnos según la Organización Mundial de la Salud y se pudo observar que el 89.19% de los alumnos cuentan con una presión arterial óptima y el 5.41% cuentan con una presión arterial normal. El problema comienza cuando la presión comienza a desestabilizarse en el caso del 2.7% de los alumnos los cuales mostraron una presión normal alta, y el 2.7% restante muestran problemas cardiovasculares con Hipertensión Arterial etapa 1.

Aunque no se dispone de una evidencia que permita atribuir al estrés un papel determinante en la etiología de la hipertensión, sí se reconoce en mayor o menor medida cierto grado de responsabilidad en la patogenia de esta enfermedad.<sup>90,91</sup> Al

respecto, Gutiérrez J. plantea que el estrés puede ser un factor de riesgo cardiovascular y su manejo podría ser beneficioso para el paciente hipertenso.<sup>92</sup> Así, en la literatura psicológica se recogen acontecimientos y situaciones estresantes de distinta naturaleza que provocan elevaciones de la presión arterial.

Harburg E, Erfurt JC, Hauenstein LS, Chape C, Schull WJ y Schork MA describieron que aquellos sujetos que vivían en áreas urbanas muy estresantes, definidas por su alta densidad de población, estado socioeconómico bajo, alta morbilidad y altas tasas de separación matrimonial, mostraban una presión arterial más elevada que aquellos que habitaban en zonas de bajo estrés.<sup>93</sup> Por su parte, Andren L y Hasson L encontraron una relación entre el ruido industrial como elemento estresante y elevaciones agudas de la PA y de la resistencia periférica.<sup>94</sup>

Como estos ejemplos, se pueden describir muchos otros los cuales reflejan una correlación entre el estrés y el desarrollo de problemas cardiovasculares e hipertensión arterial, por lo cual aunque en nuestros resultados de alumnos que se les midió la presión arterial la mayor parte mostró una PA óptima y normal, no hay que dejar a un lado el porcentaje que presentó los primeros síntomas de este problema ya que el problema puede ir incrementando con futuras generaciones de estudiantes y para el caso de los alumnos que se encuentran en un status de estrés constante, buscar algunas alternativas de afrontamiento para sobrellevar esto que con el tiempo puede convertirse en una enfermedad crónica.

De los 112 alumnos que participaron en el estudio, la clasificación de obesidad por medio de su respectivo IMC según la OMS, mostró que un porcentaje pequeño de esta población muestral (4.47%) presentaron una delgadez moderada y aceptable; un porcentaje relativamente alto (64.29%) se clasificaron dentro del rango de IMC normal, el 23.21% de los alumnos clasificados comenzaron a mostrar problemas relacionados con la obesidad mostrándose dentro de la clasificación de preobesos, el 7.14% de ellos se colocaron dentro de la clasificación de obeso tipo I, y el porcentaje restante (0.89%) clasificó en obeso tipo II. Teniendo en cuenta que en

nuestro país la obesidad es uno de los principales problemas de salud, debe considerarse realizar medidas para que los alumnos no presenten problemas de salud con el tiempo; sumándole los problemas que se han descrito como el estrés, beber o fumar, malos hábitos alimenticios y falta de actividad física.

Los mecanismos precisos que enlazan la inflamación con la obesidad y complicaciones asociadas permanecen todavía sin establecer completamente. Durante los últimos años, diversos estudios han propuesto que la obesidad podría ser un desorden inflamatorio.<sup>95</sup> Además, éste estado inflamatorio, ha sido propuesto como el nexo de unión entre la obesidad y desórdenes asociados, como son la resistencia insulínica, los desórdenes cardiovasculares y el síndrome metabólico.<sup>96</sup> A este respecto, se ha asumido en general que la inflamación es una consecuencia de la obesidad, sin embargo algunos estudios recientes han sugerido que la inflamación podría ser realmente una posible causa de la obesidad.<sup>95, 97,98</sup> La respuesta inflamatoria iniciada en el tejido adiposo blanco, produce una situación crónica a nivel sistémico, generando un círculo vicioso, el cual finalmente conduce a resistencia insulínica, aterosclerosis y alteraciones propias del síndrome metabólico.<sup>98</sup> Además, el estrés oxidativo se ha propuesto como un potencial inductor del estado inflamatorio y susceptibilidad a la obesidad y patologías asociadas.<sup>99</sup>

Como factor relacionado con el estrés, la hipertensión arterial y adicciones al tabaco y alcohol, una pequeña parte de los alumnos presentan ciertos signos de que se encuentran en un estado de estrés en su vida diaria y son susceptibles a desarrollar problemas cardiovasculares; por tal motivo, conviene realizar estudios posteriores para localizar en que grupo de alumnos en específico se encuentra la mayor parte de estos problemas y como están relacionados con el estrés del estudio y de su vida personal, además de realizar medidas preventivas para disminuir el número de alumnos que pueden encontrarse en zona roja de desarrollar las enfermedades relacionadas con estos puntos y con el síndrome de burnout.

## **PARÁMETROS BIOQUÍMICO-CLÍNICOS**

El motivo por el cual se realizó una prueba de glucemia en ayunas en los alumnos de QFB fue para tener en consideración si los alumnos pueden estar propensos a adquirir principalmente diabetes tipo II en el caso de niveles de glucosa altos u otra enfermedad como hipopituitarismo, problema de páncreas o hígado, en el caso de niveles bajos de glucosa en sangre. Además de tener en cuenta todos los factores considerados anteriormente para hacer una conjetura cercana sobre su posible relación con el síndrome de burnout considerando que los estándares normales de glucosa en sangre de un individuo en ayunas son de 70-100 mg/dL.

En los resultados obtenidos en la medición de glucosa en sangre un porcentaje pequeño del 0.89% mostró niveles inferiores a 70 mg/dL, el cual este alumno puede presentar este tipo de problemas o puede deberse también a una alimentación muy pobre, al exceso de ejercicio o el uso de algún medicamento para hipoglucemiante; cual fuese el caso requiere cierto seguimiento médico para evitar posibles complicaciones futuras.

El 91.07% de los alumnos presentaron un nivel de glucosa de 70-99 mg/dL, el cual refleja un nivel aceptable y normal en los estudiantes, esto indica que la mayor parte de los alumnos no son susceptibles a desarrollar diabetes tipo II, sin embargo, el 7.14% restante presentan niveles de 100-108 mg/dL, el cual muestra una alerta con respecto a su alimentación o un posible desarrollo a diabetes o algún problema pancreático. Cabe mencionar que el hecho de que presentan altos niveles de glucosa en sangre no indica determinadamente el desarrollo de un problema crónico, sin embargo, debe tomarse en cuenta la relación con el IMC y el grado de obesidad que presentan los alumnos, además de la mala alimentación que tengan o algún factor fisiológico ajeno o desconocido de nuestro objeto de estudio y que también desconozca el alumno.

Los resultados que describen la ceruloplasmina en suero de los estudiantes representan los niveles en los cuales se encuentran los estudiantes, teniendo en cuenta que la ceruloplasmina es un marcador de estrés en fase aguda. La muestra

poblacional conformada de 112 estudiantes mostró que un 2.67% presenta niveles de ceruloplasmina de 37800 µg/dL que son los niveles más bajos registrados de los alumnos, seguido de niveles que van de 40500 a 43200 µg/dL el cual representa un 16.07%, los niveles donde hubo mayor frecuencia en niveles ceruloplasmáticos fue de 45900 a 54000 µg/dL representando un 75%. Puede notarse que la mayor parte de los participantes se encuentran en estos intervalos los cuales entran dentro de un rango normal de ceruloplasmina; y por último el 6.25% presentó los niveles “más elevados” de ceruloplasmina con rangos de 56700 a 59400 µg/dL.

El rango de las concentraciones séricas de ceruloplasmina en sujetos normales también se define usando una variedad de técnicas analíticas.

Las proteínas plasmáticas que sufren alteraciones durante la inflamación, se conocen como reactantes de la fase aguda (RFA).<sup>100,101</sup> Este grupo proteico juega un importante papel en el complejo proceso de la inflamación. Los cambios en su concentración plasmática responden a un aumento en la síntesis por parte de hígado, no permiten conocer ni la ubicación, ni las causas de la reacción inflamatoria, pero constituyen una excelente herramienta para el control, desde el punto de vista evolutivo, en el progreso o desaparición de la enfermedad y por tanto la eficacia o no del tratamiento impuesto.<sup>101</sup>

La estabilidad metabólica en el cuerpo humano requiere numerosos cambios bioquímicos complejos a nivel de tejidos moleculares, celulares y brutos. Muchas de estas transformaciones son realizadas por proteínas del suero, incluyendo la ceruloplasmina (Cp).

A pesar de las incertidumbres sobre su papel biológico, al menos tres funciones se han atribuido: el transporte de cobre, la actividad oxidasa y mantenimiento de la homeostasis de cobre.<sup>102</sup> Esta glicoproteína es una parte reactante de fase aguda de la defensa del organismo en la inflamación. La Cp puede eliminar los radicales libres centrados en el oxígeno que agravar la inflamación. Estas proteínas de fase aguda se producen en el hígado en respuesta a lesión de los tejidos y son liberados en la circulación. Por lo tanto, un nivel elevado de proteínas de fase

aguda es el resultado de aumento de la síntesis; prolongada elevación que significa la lesión del tejido continuo. <sup>103</sup>

Durante la exposición constante de estrés el cuerpo sufre cambios biológicos relacionados con procesos oxidativos e inflamatorios, la ceruloplasmina se encuentra presente en el suero de los alumnos, por tal motivo fue importante evaluar sus concentraciones y observar su relación con el síndrome de burnout. Los valores estándares normales de ceruloplasmina en suero determinados por el método de inmunodifusión radial están registrados como 20000-60000  $\mu\text{g/dL}$  <sup>104</sup>; por lo tanto, los niveles de ceruloplasmina sérica evaluados en los alumnos de QFB se encuentran dentro de los parámetros normales.

Otro de los parámetros evaluados a los estudiantes fue el de cortisol en cabello, el cual refleja el cortisol acumulado por la exposición a agentes estresantes a lo largo del semestre en curso correspondiente. Un porcentaje del 60.71% de los alumnos presentaron niveles bajos de cortisol en un rango de 0.69906 a 18.64741 ng/g, los cuales se puede establecer como una baja exposición a estrés oxidativo y otros agentes perjudiciales para la salud; 21.42% de los alumnos presentaron niveles de 20.22402 a 39.68072 ng/g el cual representa una muestra con niveles más elevados de cortisol y niveles relativamente más altos de estrés, un pequeño porcentaje de 7.14% mostraron niveles de 41.89046 a 59.80567 ng/g. Para los siguientes porcentajes que se evaluaron son los que presentaron mayor cantidad de cortisol acumulado en el cabello durante su estadía en la carrera; 2.67% de la población muestral presentó niveles de 66.11728 a 39.68072 ng/g, el mismo porcentaje mostró niveles de 113.18380 a 118.63881 ng/g, los niveles más elevados de cortisol fue de 1.78% de alumnos que mostraron niveles de 131.43449 a 131.45840 ng/g y un alumno representando un 0.89% con un nivel de 142.04246 ng/g. En conjunto los intervalos obtenidos de cortisol en cabello de los alumnos de FES Zaragoza de la carrera de QFB fue de 0.69906-142.04246 ng/g.

El cortisol es una hormona glucocorticoide producido por las glándulas suprarrenales. En los seres humanos, los niveles de cortisol aumentan en estrés

severo, depresión y en algunas enfermedades sistémicas, como el síndrome de Cushing. Se requiere una evaluación apropiada de la secreción de cortisol endógeno para determinar adecuadamente su relación con estas condiciones clínicas.

El análisis del cabello se utiliza cada vez más para reflejar la exposición a las drogas de abuso y de toxinas ambientales.<sup>105</sup> La incorporación de las hormonas en el pelo se cree que ocurre principalmente a través de la circulación sanguínea durante la formación del eje del cabello.<sup>106</sup> A causa del actual equilibrio entre los niveles en suero y la concentración de pelo, la medición de producción endógena de niveles hormonales en el pelo puede reflejar los niveles promedio de la hormona durante meses. En concreto, porque el pelo crece aproximadamente 1 centímetro por meses (rango de 0,6-1,4 cm) <sup>107</sup>, una muestra de cabello de 2 a 3 cm refleja el nivel medio de la hormona sobre los 2 o 3 meses anteriores. Por lo tanto, a diferencia de otras matrices, el cortisol en cabello puede representar la exposición a largo plazo a la hormona.

La discrepancia de los resultados es considerable, sin embargo, en estudios realizados anteriormente como el de Brittany Sauvé <sup>104</sup> el rango de referencia para los niveles de cortisol en cabello analizado por el método de ELISA para cortisol salivar; de los individuos sanos no obesos fue de 17,7 a 153,2 pg/mg de cabello con una mediana de 46,1 pg/mg. Por lo tanto, los resultados obtenidos en esta investigación de los alumnos de la FES Zaragoza se encuentran dentro de los parámetros o rangos normales y se pueden utilizar estos datos como referencia para futuras investigaciones asociadas con el síndrome de burnout y síndrome de quemarse en el estudio de la población de estudiantes de FES Zaragoza de la carrera de QFB.

## **ASPECTOS ESTADÍSTICOS**

En la ANOVA de los bloques en que se encuentran los alumnos (básico, intermedio y terminal) vs las técnicas inmunológicas de Ceruloplasmina, Glucosa, Cortisol y la clasificación de IMC; se encontró diferencias significativas en Ceruloplasmina y Glucosa en sangre ( $p < 0.05$ ). Por lo que se decidió realizar varias pruebas de contrastes ortogonales (Pos Hoc) usando la técnica de Tukey lo que arrojó los siguientes resultados:

En la determinación de ceruloplasmina en plasma los alumnos de primer semestre muestran los niveles más elevados, esto puede deberse al hecho de desconocer esta nueva etapa académica en su vida y al intentar ponerse al corriente y cumplir con todos los trabajos, tareas y exámenes que requieren en cada clase; el cambio de ritmo de vida de los estudiantes que viven en zonas retiradas a la facultad o que deben trabajar para poder sustentar sus gastos académicos, además del hecho de que una carrera de licenciatura se trata de un cambio significativo e importante que va a ser la fuente para generar ingresos durante toda su vida.

Seguido los alumnos de séptimo semestre que cuentan con niveles altos de ceruloplasmina, estos niveles pueden estar presentes debido a la indecisión de elegir un área terminal, la creencia de no alcanzar un lugar en el área que los alumnos quieren; el no estar al corriente y deber materias semestres anteriores o deber trabajos, tareas o exámenes del semestre en curso y encontrarse en la incertidumbre de no saber si podrán alcanzar un lugar o no en el área terminal que los alumnos desean.

Y en tercer lugar con niveles relativamente altos los alumnos de octavo semestre los cuales pueden presentar un nivel de inflamación tisular debido al estrés que tienen por el hecho de la carga de trabajo en las materias que cursan, el estrés emocional que pueden presentar algunos que no se encuentran en el área terminal que no deseaban o que no es de su agrado; y la presión de saber que son los últimos semestres de la carrera y presionarse para poder subir su promedio.



La Cp es una proteína multifuncional. La función que la misma cumpla dependerá de los cambios en las condiciones fisiológicas y patológicas presentes en el organismo frente a una situación determinada.<sup>108,109</sup>

Aunque su aumento después de procesos inflamatorios y traumáticos se usó para clasificarla como proteína de fase aguda, su función fisiológica puede ser amplia y variada. Además de participar en la homeostasis del hierro, se le reconocen propiedades antioxidantes contra la peroxidación lipídica y oxidantes frente a varias aminos.<sup>110</sup> Aunque los alumnos presentamos niveles estándares dentro del rango normal de ceruloplasmina en plasma se encuentra presente durante etapas de estrés oxidativo en los alumnos y se considera un biomarcador indicativo del síndrome de burnout.

**Determinación de ceruloplasmina en microgramos/dL**

HSD de Tukey<sup>a,b</sup>

Semestre en curso de alumnos	N	Subconjunto para alfa = 0.05	
		1	2
3er semestre	12	45675.0000	
8vo semestre	15	48960.0000	48960.0000
7mo semestre	40		49477.5000
1er semestre	45		50100.0000
Sig.		.087	.842

En la prueba de Tukey para glucosa en sangre se puede observar los niveles más elevados para los alumnos de octavo semestre, seguido de los alumnos de séptimo semestre, después alumnos de primer semestre y por último de tercero. Para los alumnos de la etapa terminal de la carrera cuando están estresados, el cuerpo se prepara a sí mismo para asegurarse de tener suficiente azúcar o energía listas y disponibles. Los niveles de insulina caen, los niveles de glucagón y epinefrina (adrenalina) se elevan y se libera más glucosa desde el hígado. Al mismo tiempo, se elevan los niveles de la hormona de crecimiento y cortisol, lo que hace que los tejidos del cuerpo (músculos y grasa) sean menos sensibles a la insulina. Como resultado, hay más glucosa disponible en la corriente sanguínea. Aunque la mayoría de los alumnos presentan niveles estándares de azúcar en sangre a excepción del 7.14% de estudiantes que tuvieron niveles mayores a los normales; no podemos perder de vista las causas por las cuales los alumnos de los últimos semestres y primer semestre, como en ceruloplasmina, presentan niveles mayores de estrés y la glucosa en sangre como biomarcador nos refleja los niveles de estrés en cada uno de los semestres que cursan los alumnos de QFB de la FES Zaragoza.

#### Determinación de glucosa en mg/dL

HSD de Tukey<sup>a,b</sup>

Semestre en curso de alumnos	N	Subconjunto para alfa = 0.05
		1
3er semestre	12	87.0833
1er semestre	45	87.9111
7mo semestre	40	91.9000
8vo semestre	15	92.0667
Sig.		.145

La relación de la prueba *posthoc* realizada entre la clasificación de obesidad con el IMC de los alumnos en los diferentes semestres de la carrera se puede corroborar que los alumnos de octavo y séptimo presentan nuevamente los índices más altos de la clasificación, seguido de los alumnos de primer semestre y por último los alumnos de tercer semestre.

Los mecanismos precisos que enlazan la inflamación con la obesidad y complicaciones asociadas permanecen todavía sin establecer completamente. Durante los últimos años, diversos estudios han propuesto que la obesidad podría ser un desorden inflamatorio.<sup>95</sup> Además, éste estado inflamatorio, ha sido propuesto como el nexo de unión entre la obesidad y desórdenes asociados, como son la resistencia insulínica, los desórdenes cardiovasculares y el síndrome metabólico.<sup>96</sup> A este respecto, se ha asumido en general que la inflamación es una consecuencia de la obesidad, sin embargo algunos estudios recientes han sugerido que la inflamación podría ser realmente una posible causa de la obesidad.<sup>95, 97, 111</sup> La respuesta inflamatoria iniciada en el tejido adiposo blanco, produce una situación crónica a nivel sistémico, generando un círculo vicioso, el cual finalmente conduce a resistencia insulínica, aterosclerosis y alteraciones propias del síndrome metabólico.<sup>111</sup> Además, el estrés oxidativo se ha propuesto como un potencial inductor del estado inflamatorio y susceptibilidad a la obesidad y patologías asociadas.<sup>112</sup>

Dicho esto, la estrecha relación entre el IMC, la glucosa en sangre y la presencia de ceruloplasmina como biomarcadores determinantes del síndrome de burnout se contempla altamente estrecha; confirmando que los alumnos tanto de octavo como de séptimo semestre son los más propensos a sufrir alteraciones fisiológicas causadas por el estrés oxidativo.

### IMC

HSD de Tukey<sup>a,b</sup>

Semestre en curso de alumnos	N	Subconjunto para alfa = 0.05
		1
3er semestre	12	22.0647
1er semestre	45	23.6382
7mo semestre	40	24.1066
8vo semestre	15	24.4833
Sig.		.171

Por último, en la prueba *posthoc* de Tukey el valor de cortisol en cabello realizado por primera vez en la FES Zaragoza de alumnos de la carrera de QFB nos muestra que los alumnos que cursan octavo semestre presentan los niveles más elevados, seguido de los alumnos de séptimo, posteriormente alumnos de tercer semestre y por último los alumnos de primer semestre.

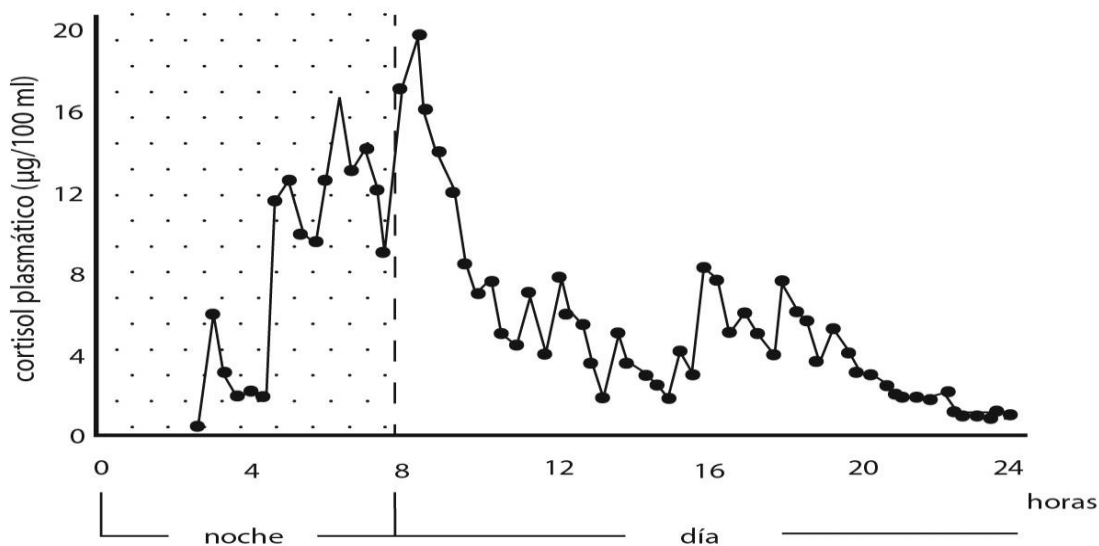
Como en las pruebas de Tukey descritas anteriormente, los alumnos de octavo y séptimo presentan los niveles más altos que describen claramente que durante toda su estadía académica desde el semestre cero hasta la actualidad, se han encontrado en contacto durante un largo tiempo con el nivel de estrés que la carrera requiere, acumulando esta hormona en el cabello día con día. Al igual los alumnos de séptimo semestre, solo que estos presentan niveles más bajos que los de octavo; y predictivamente, los alumnos de tercero seguidos de los de primer semestre.

**Determinación de cortisol en cabello ng/g**

HSD de Tukey<sup>a,b</sup>

Semestre en curso de alumnos	N	Subconjunto para alfa = 0.05
		1
1er semestre	45	19.8914353
3er semestre	12	21.2634236
7mo semestre	39	27.2442523
8vo semestre	13	28.6983623
Sig.		.789

El cortisol presenta un ritmo circadiano característico: en una persona normal con períodos sueño/vigilia estable, se presenta con episodios secretorios a lo largo de las 24 horas. La concentración plasmática de cortisol es más alta al despertar y declina durante el día, hasta llegar a un mínimo durante la primera y segunda horas del sueño. Luego, sus niveles suben en forma gradual en las fases ulteriores del sueño para volver a un máximo al despertar (Fig. 2). Este ritmo circadiano puede modificarse alterando el patrón del sueño, pero sólo si la alteración persiste varios días.<sup>113</sup> Los ciclos de luz y oscuridad también influyen sobre el ritmo circadiano. Por otra parte, este ritmo es modulado por el estrés, la actividad física, la dieta y la ingesta de fármacos.



**Fig. 2.** Ritmo circadiano del cortisol sérico extrapolado de muestras obtenidas cada 20 minutos, durante 24 h, en un sujeto normal

La importancia de realizar esta prueba en el cabello, fue principalmente para conocer y analizar los niveles de estrés a los que están expuestos los estudiantes a lo largo de la carrera, las mediciones habituales de cortisol en sangre, saliva y orina reflejan los niveles de cortisol en el momento de la recolección o durante un periodo máximo de 24 horas, pero no proveen información más allá de este lapso por su ritmo circadiano; por tal motivo no podríamos valorar el nivel o grado al que está expuesta la persona a factores estresantes durante un periodo prolongado de su vida.

La adición de cortisol en el cabello ocurre por difusión desde la sangre durante la formación del tallo de este y, dado que el cabello crece a razón de un centímetro por mes, la determinación del cortisol por este método representa la exposición de los tejidos a esta hormona durante semanas y meses. En cuanto a su aplicación clínica, algunos investigadores midieron cortisol en pelo en pacientes con síndrome de Cushing y documentaron que esta herramienta refleja de manera más objetiva la exposición sistémica del paciente al cortisol durante meses e incluso años.<sup>113</sup>

## X.- CONCLUSIONES

Se determinaron los valores de algunos marcadores inmunológicos como ceruloplasmina en plasma, glucosa en sangre y cortisol en cabello; los cuales son considerados biomarcadores indicativos de la exposición a agentes estresantes y están relacionados con el síndrome de quemarse en el estudio (Burnout) en los alumnos de la FES Zaragoza de la carrera de QFB que cursan los niveles básicos, intermedio y terminal de la carrera. Los resultados obtenidos de estos valores inmunológicos fueron correctamente cuantificados y proporcionan valores de referencia los cuales pueden representar a diferentes poblaciones de estudiantes de QFB en una muestra representativa de alumnado para futuras investigaciones.

Dentro de los resultados obtenidos de presión arterial, IMC, hábitos toxicológicos, el uso de algunos medicamentos o el padecimiento de alguna enfermedad crónica degenerativa; se pudo corroborar y analizar el grado en el que los alumnos pueden estar expuestos a desarrollar algún tipo de enfermedad relacionada con el estrés oxidativo, los cuales reflejaron que la mayor parte de los alumnos se encuentran dentro de los parámetros normales en la cuantificación de los biomarcadores descritos, sin embargo, una gran parte de ellos tienen hábitos poco saludables, además de consumo de tabaco, alcohol y esto podría generar en un futuro complicaciones graves para su salud.

Se realizó y desarrolló una técnica estandarizada por primera vez para la cuantificación de cortisol en cabello de los alumnos de QFB de FES Zaragoza por el método del Kit para determinación de cortisol salivar HS SLV-4635.

## **XI.- PROPUESTAS**

La medición del cortisol y sus fracciones para la evaluación del eje hipotálamo-hipófiso-adrenal está siendo empleada tanto para investigación como para diagnóstico clínico, siendo los inmunoensayos los métodos más comúnmente usados para su determinación. Las determinaciones de cortisol libre en cabello están dando resultados promisorios, pero aún faltan muchos estudios para avalar su uso como complemento de las determinaciones más comúnmente utilizadas.



## XII.- REFERENCIAS

1. Melamed, Samuel; Shirom, Arie; Toker, Sharon MA; Shapira, Itzhak MD. Burnout And Risk Of Tipe 2 Diabetes: A Prospective Study Of Apparently Employed Person. American Psychosomatic Society [Internet]. [Febrero 2015]; Volumen 68: 863-869. Disponible en: <http://www.psychosomaticmedicine.org/content/68/6/863.short>
2. R, Pedro; Gil-Monte; Nuñez-Román Eva Maria; Selva-Santoyo, Yago. Relación entre el síndrome de quemarse por el trabajo (Burnout) y síntomas cardiovasculares: un estudio en técnicos de prevención de riesgos laborales. Interamerican Journal of Psychology [Internet]. 2006; Volumen 40(2): 227-232. Disponible en: <http://www.redalyc.org/html/284/28440210/>
3. Chacón Juárez, Gisela; Lastra González, Jorge; Moreno Cruz, Gerardo de Jesús. Síndrome de Burnout y consumo de alcohol y tabaco en oficiales de Inspectoría pecuaria del Estado de Chiapas. Interpsiquis [Internet]. [Febrero, 2015]. Disponible en: <http://www.psiquiatria.com/bibliopsiquis/handle/10401/5301>
4. Guerra RA. Temas de Medicina Interna "Hipertensión Arterial". Tomo I. México. Ed. Interamericana McGraw-Hill 1995: 3- 20.
5. Freudenberger, H. J. Staff burnout. Journal of Social Issues [Internet]. 2015; 30(1), 159-165. Disponible en: <https://spssi.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1540-4560.1974.tb00706.x>
6. Barbosa K.B.F., Bressan J., Zulet M.A., Martínez J.A. Influencia de la dieta sobre marcadores plasmáticos de estrés oxidativo en humanos. Anales Sis San Navarra [Internet]. [Febrero del 2015]; Volumen 31: 259-280. Disponible en: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1137-66272008000500006&lng=es](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1137-66272008000500006&lng=es)
7. Rosado-Pérez Juana; Mendoza-Núñez Víctor Manuel [Internet]. Inflamación crónica y estrés oxidativo en la diabetes mellitus. Bioquímica. 2007; 32 (2): 58-69. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/bioquimia/bq-2007/bq072d.pdf>

8. Benjamín Huerta Robles. Factores de riesgo para la hipertensión arterial. Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez". 2001; Vol. 71: S208-S210. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/archi/ac-2001/acs011aq.pdf>
9. Moreno AL. Epidemiología y diabetes. RevFacMed UNAM [Internet]. 2015; 44: 35-37. Disponible en: [https://www.researchgate.net/profile/Laura\\_Altamirano/publication/264885003\\_Epidemiologia\\_y\\_diabetes/links/55899ce308ae9076016fa031.pdf](https://www.researchgate.net/profile/Laura_Altamirano/publication/264885003_Epidemiologia_y_diabetes/links/55899ce308ae9076016fa031.pdf)
10. Mssi.gob.es [Internet]. España: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. [consulta: febrero 2014]. Disponible en: [www.msc.es/salud/epidemiologia/resp/199703/burnout.htm](http://www.msc.es/salud/epidemiologia/resp/199703/burnout.htm)
11. Mora Guevara JLF, Flores Cabrera Y, Flores Pimentel M, Hernández Abad VJ, Marroquín Segura R. Determinación de diferentes biomarcadores relacionados con estrés, en alumnos de la carrera de QFB en la FES Zaragoza, y su posible relación con el síndrome de quemarse en el estudio (Burnout). Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas. 2012; 43(7): 45-48.
12. Ugt.es. [Internet]. Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo. Fisiología del estrés. España, 1994. [consulta: 5 Oct 2014]. Disponible en: [http://www.ugt.es/saludlaboral/observatorio/doc\\_interes/ntp/ntp355.pdf](http://www.ugt.es/saludlaboral/observatorio/doc_interes/ntp/ntp355.pdf)
13. Inegi.org [Internet]. Instituto Nacional de Estadística y Geografía. Estadísticas a Propósito del Día Mundial de la Salud. México, 2013. [consulta 4 Nov 2014]. Disponible en: <http://www.inegi.org.mx/inegi/contenidos/espanol/prensa/Contenidos/estadisticas/2013/salud0.pdf>
14. Robertson PR, Harmon J, Tran OP, Tanaka Y, Takahashi H. Glucose toxicity in B-cells: type 2 diabetes, good radicals gone bad, end the glutathione connection. Diabetes [Internet]. 2003 [consulta 2015]; 52: 581-587. Disponible en: <http://diabetes.diabetesjournals.org/content/52/3/581.short>
15. Gugliucci A. Glycation as the glucose link to diabetic complications. J Am Osteopath Assoc [Internet]. 2000 [consulta 2015]; 100: 621-633. Disponible en: [https://www.researchgate.net/profile/Alejandro\\_Gugliucci/publication/12223503\\_Gl](https://www.researchgate.net/profile/Alejandro_Gugliucci/publication/12223503_Gl)

[ycation as the glucose link to diabetic complications/links/0c96051f7bf417888f000000.pdf](https://s3.amazonaws.com/academia.edu.documents/45138310/Manual_de_bases_biologicas_del_comportamiento_humano.pdf?AWSAccessKeyId=AKIAIWOWY YGZ2Y53UL3A&Expires=1525369157&Signature=ED70%2BLxRfXABhHncyVZYoyumfmo%3D&response-content-disposition=inline%3B%20filename%3DManual_de_Bases_Biologicas.pdf#page=179)

16. Valdés, M., Flores, T. [Internet]. Psicobiología del estrés. Uruguay, Montevideo: Ed Martínez Roca S.A., 2011. [consulta 2015]. Disponible en: [https://s3.amazonaws.com/academia.edu.documents/45138310/Manual de bases biologicas del comportamiento humano.pdf?AWSAccessKeyId=AKIAIWOWY YGZ2Y53UL3A&Expires=1525369157&Signature=ED70%2BLxRfXABhHncyVZYoyumfmo%3D&response-content-disposition=inline%3B%20filename%3DManual de Bases Biologicas.pdf#page=179](https://s3.amazonaws.com/academia.edu.documents/45138310/Manual_de_bases_biologicas_del_comportamiento_humano.pdf?AWSAccessKeyId=AKIAIWOWY YGZ2Y53UL3A&Expires=1525369157&Signature=ED70%2BLxRfXABhHncyVZYoyumfmo%3D&response-content-disposition=inline%3B%20filename%3DManual_de_Bases_Biologicas.pdf#page=179)
17. Vogelzangs N, Penninx BW. Cortisol and insulin in depression and metabolic syndrome. Psychoneuroendocrinology [Internet]. 2007 [consulta 2015]; 32(7):856. Disponible en: [https://www.psyneuen-journal.com/article/S0306-4530\(07\)00096-0/abstract](https://www.psyneuen-journal.com/article/S0306-4530(07)00096-0/abstract)
18. Rosenzweig MR, Leinman AI [Internet]. Hormonas: un sistema de comunicación química. Eds. Psicología fisiológica. Madrid: McGraw Hill; 1992 [consulta 2015]. p. 237-266. Disponible en: <http://www.sidalc.net/cgi-bin/wxis.exe/?IsisScript=UCC.xis&method=post&formato=2&cantidad=1&expresion=mfn=088594>
19. De Kloet ER. Stress in the brain. Eur J Pharmacol [Internet]. [consulta 2015]; 405: 187-198. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0014299900005525>
20. Harbuz MS, Windle RJ, Jessop DS, Renshaw D, Ingram CD, Lightman SL. Differential effects of psychological and immunological challenge on the hypothalamo-pituitary-adrenal axis function in adjuvant-induced arthritis. Ann N Y Acad Sci [Internet]. 1999 [consulta 2015]; 876: 43-52. Disponible en: <https://nyaspubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1749-6632.1999.tb07621.x>
21. Ma. J. Aguilar Cordero, E. González Jiménez, J. S. Perona, J. Álvarez Ferre, C. A. Padilla López, F. Rivas García, P. Katarzyna y E. Ocete Hita. Ceruloplasmina y su importancia clínica como factor indicador del riesgo cardiovascular en una

- población de escolares de Granada. *Nutrición Hospitalaria* [Internet]. 2011 [consulta 2015]; 26 (3): 655-658. Disponible en: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S0212-16112011000300033&script=sci\\_arttext&tlng=en](http://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S0212-16112011000300033&script=sci_arttext&tlng=en)
22. Stavroula Leka BA MScPhd, et.al. “Organización del Trabajo y el estrés” [Internet]. Tomo 3. Reino Unido. Editorial I-WHO. 2004: 1-7; [consulta 2015]. Disponible en: <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/42756/9243590472.pdf;jsessionid=716D5625A212B7F32A01DE8FB1A1ED46?sequence=1>
23. Laura, V. Reyes Gómez, et al. El estrés como un factor de riesgo en la salud: análisis diferencial entre docentes de universidades públicas y privadas. *Revista Digital Universitaria* [Internet]. 2012 [consulta 2015]; 13(7): 3-7. Disponible en: <http://www.revista.unam.mx/vol.13/num7/art78/>
24. Álvarez Álvarez, et al. Papel de la testosterona y el cortisol en el síndrome metabólico y la diabetes mellitus tipo 2. *Rev. Cubana Endocrinol* [Internet]. 2010 [consulta 2015], vol.21, n.1, pp. 80-90. Disponible en: <http://www.revista.unam.mx/vol.13/num7/art78/>
25. Yehuda Rachel Ph.D, et al. Low Urinary Cortisol Excretion in Patients with Posttraumatic Stress Disorder. *The Journal of Nervous and Mental Disease*. [consulta 2015]; 178(6), 366-369. Disponible en: <https://journals.lww.com/jonmd/pages/articleviewer.aspx?year=1990&issue=06000&article=00004&type=abstract>
26. Comité de Expertos de la OMS [Internet]. Estado físico: El estado físico: uso e interpretación de la antropometría. Serie de informes técnicos, 854. Ginebra, Suiza: Organización Mundial de la Salud, [consulta 2015]. Disponible en: [http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/42132/WHO\\_TRS\\_854\\_spa.pdf?sequence=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/42132/WHO_TRS_854_spa.pdf?sequence=1)
27. Baynes WJ, Thorpe RS. Role of oxidative stress in diabetic complications. *Diabetes*. American Diabetes Association [Internet]. 1999 [consulta 2015]; 48:1-9. Disponible en: <http://diabetes.diabetesjournals.org/content/48/1/1.short>

28. John W Baynes, Role of Oxidative Stress in Development of Complications in Diabetes. American Diabetes Association [Internet]. [consulta 2015]; 40(4): 405-412. Disponible en: <http://diabetes.diabetesjournals.org/content/40/4/405>
29. International Diabetes Federation [Internet]. Atlas de Diabetes. Update 2012. 5th edición. [Consultado 2012]. Disponible en: <http://www.idf.org/diabetesatlas/5e/Update2012>
30. Arredondo A. Requerimientos financieros para la demanda de servicios de salud por diabetes e hipertensión en México: 2001-2003. Rev Invest Clin [Internet]. [consulta 2013];35(5):422-429. Disponible en: <http://europa.sim.ucm.es/compludoc/AA?articuloid=786476>
31. Villarreal-Ríos E, et al. The Cost of Diabetes Mellitus and Its Impact on Health Spending in Mexico. Arch Med Res [Internet]. 2000 [consulta 2015];31(5):511-514. Disponible en: [https://www.arcmedres.com/article/S0188-4409\(00\)00095-3/abstract](https://www.arcmedres.com/article/S0188-4409(00)00095-3/abstract)
32. Córdova-Villalobos JÁ, et al. Las enfermedades crónicas no transmisibles en México: sinopsis epidemiológica y prevención integral. Salud Publica [Internet]. Mex 2008 [consulta 2015]; 50:419-427. Disponible en: <https://www.scielosp.org/article/spm/2008.v50n5/419-427/es/>
33. Aguilar-Salinas CA, et al. Characteristics of Patients With Type 2 Diabetes in México: Results from a large population-based nationwide survey. Diabetes Care [Internet]. 2003 [consulta 2015] ;26(7):2021-2026. Disponible en: <http://care.diabetesjournals.org/content/26/7/2021.short>
34. Ortiz-Domínguez ME, Garrido-Latorre F, Orozco R, Pineda-Pérez D, Rodríguez-Salgado M. Sistema de Protección Social en Salud y calidad de la atención de hipertensión arterial y diabetes mellitus en centros de salud. Salud Publica [Internet]. Mex 2011 [consulta 2015];53(4):436-444. Disponible en: [https://www.scielosp.org/scielo.php?pid=S0036-36342011001000007&script=sci\\_arttext&tlng=](https://www.scielosp.org/scielo.php?pid=S0036-36342011001000007&script=sci_arttext&tlng=)
35. Inegi.org [Internet]. México, Instituto Nacional de Estadística y Geografía. Estadísticas A Propósito Del Día Mundial De La Salud. INEGI; 2013 [consulta 2013]. Disponible en:

<http://www.inegi.org.mx/inegi/contenidos/espanol/prensa/Contenidos/estadisticas/2013/salud0.pdf>

36. Epidemiologia.salud.gob.mx [Internet]. Secretaría de Salud. Información epidemiológica de morbilidad 2005. Versión ejecutiva. México: Secretaría de Salud; 2006 [consulta 2015]. Disponible en: [http://www.epidemiologia.salud.gob.mx/anuario/html/morbilidad\\_nacional.html](http://www.epidemiologia.salud.gob.mx/anuario/html/morbilidad_nacional.html)
37. Simón Barquera Cervera, Ismael Campos-Nonato, Rosalba Rojas y Juan Rivera, Obesidad en México: epidemiología y políticas de salud para su control y prevención. Gaceta Médica de México [Internet]. 2010 [consulta 2015]; 146:397-407. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/gaceta/gm-2010/gm106g.pdf>
38. Barquera S, et al. Obesity and central adiposity in Mexican adults: results from the Mexican National Health and Nutrition Survey 2006. Salud Publica [Internet]. Mex 2009 [consulta 2015]; 51: S595-S603. Disponible en: [https://www.scielosp.org/scielo.php?pid=S0036-36342009001000014&script=sci\\_arttext&lng=en](https://www.scielosp.org/scielo.php?pid=S0036-36342009001000014&script=sci_arttext&lng=en)
39. Jennings-Aburto N, et al. Physical activity during the school day in public primary schools in Mexico City. Salud Publica [Internet]. Mex 2009 [consulta 2015]; 51(2):141-147. Disponible en: [https://www.scielosp.org/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0036-36342009000200010](https://www.scielosp.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0036-36342009000200010)
40. Popkin B. Understanding global nutrition dynamics as a step towards controlling cancer incidence. Nat Rev Cancer [Internet]. 2007 [consulta 2015]; 7(1):61-67. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/nrc2029>
41. Barquera S, Rivera J, et al [Internet]. Bases técnicas del Acuerdo Nacional para la Salud Alimentaria. Estrategia contra el sobrepeso y la obesidad. México, Secretaría de salud, 2010 [consulta 2015]. Disponible en: [http://www.promocion.salud.gob.mx/dgps/descargas1/programas/Bases\\_tecnicas\\_acuerdo\\_nacional\\_obesidad\\_29\\_mar\\_10\\_completo.pdf](http://www.promocion.salud.gob.mx/dgps/descargas1/programas/Bases_tecnicas_acuerdo_nacional_obesidad_29_mar_10_completo.pdf)
42. Simón Barquera PhD, et al. Prevalencia de obesidad en adultos mexicanos, ENSANUT 2012. Salud Pública De México [Internet]. 2013 [consulta 2015]; vol.

- 55, suplemento 2,: S151-S160. Disponible en: <https://www.researchgate.net/publication/317376708> Prevalencia de obesidad e n adultos mexicanos ENSANUT 2012
43. Folkow B. Physiological aspects of primary hypertension. *Physiol Rev* [Internet]. 2015 [consulta 2015]; 62:347. Disponible en: <https://www.physiology.org/doi/abs/10.1152/physrev.1982.62.2.347>
44. Lund-Johansen P. Haemodynamics in early essential hypertension-still an area of controversy. *J Hypertens* [Internet]. 2015 [consulta 2015]; 1:209-213. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6397518>
45. Kaplan NM [Internet]. *Clinical hypertension*. 4 ed. Baltimore: Williams and Wilkins, 1986. [consulta 2015]. Disponible en: <https://books.google.com.mx/books?hl=es&lr=&id=121zqF8su7YC&oi=fnd&pg=PA439&dq=Kaplan+NM.+Clinical+hypertension&ots=Z1wQH36aZW&sig=n0DEREY8C8UsLKpk-eUN0y79jeQ#v=onepage&q=Kaplan%20NM.%20Clinical%20hypertension&f=false>
46. Heagerly AM. Changes in vascular morphology in essential hypertension. *J Hum Hypertens* [Internet]. 1991 [consulta 2015]; 5 (suppl 1):328. Disponible en: <http://europepmc.org/abstract/med/1941882>
47. Stein JH [Internet]. *Medicina interna*. 2 ed esp. La Habana: Instituto Cubano del Libro, 1987 [consulta 2015]; vol 1, t 1:577 (Edición Revolucionaria). Disponible en: <http://www.sidalc.net/cgi-bin/wxis.exe/?IscScript=UCC.xis&method=post&formato=2&cantidad=1&expresion=mfn=098599>
48. Blaustein MP, Hamlyn JM. Sodium transport inhibition, cell calcium, and hypertension: the natriuretic hormone/Na<sup>+</sup>-Ca<sup>2+</sup> exchange/hypertension hypothesis. *Am J Physiol* [Internet]. 1984 [consulta 2015]; 76:45. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002934384800376>
49. Yanagisawa M, Kurihara H, Kimura S. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by endothelial cells. *Nature* [Internet]. 1988 [consulta 2015]; 332:411-5. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/332411a0>

50. Padfield PL, Beevers OG, Blown JJ. Is low renin hypertension a stage in the development of essential hypertension or a diagnostic entity? *Lancet* [Internet]. 1975 [consulta 2015]; 1:548-50. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673675915597>
51. Mujais SK, Kauffman S, Katatz AJ. Angiotensin II binding sites in individual segments of the rat nephron. *J Clin Invest* [Internet]. 1986 [consulta 2015]; 29:254. Disponible en: <https://www.jci.org/articles/view/112293/pdf>
52. Jeunemaitre X, Soubrier F, Kotelevtseu YV. Molecular basis of human hypertension: role of angiotensinogen. *Cell* [Internet]. 1992 [consulta 2015]; 71:169-80. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/009286749290275H>
53. Schunkert H, Hense H-W, Holmer SR. Association between a detection polymorphism of the angiotensin-converting-enzyme gene and left ventricular hypertrophy. *N Engl J Med* [Internet]. 1994 [consulta 2015]; 330:1634-8. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejm199406093302302>
54. Cirimele V, Kintz P, Dumestre V, Gouille JP, Ludes B. Identification of ten corticosteroids in human hair by liquid chromatography-ionspray mass spectrometry. *Forensic Sci Int* [Internet]. 2000 [consulta 2015]; 107(1-3):381-8. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0379073899001802>
55. Gatti, R., et al. Cortisol assays and diagnostic laboratory procedures in human biological fluids. *Clin. Biochem* [Internet]. 2015 [consulta 2015]; 42, 1205—1217. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0009912009001921>
56. Yehuda, R., Halligan, S.L., Golier, J.A., Grossman, R., Bierer, L.M. Effects of trauma exposure on the cortisol response to dexamethasone administration in PTSD and major depressive disorder. *Psychoneuroendocrinology* [Internet]. 2015 [consulta 2015]; 29: 389—404. Disponible en: [https://www.psyneuenjournal.com/article/S0306-4530\(03\)00052-0/abstract](https://www.psyneuenjournal.com/article/S0306-4530(03)00052-0/abstract)
57. Vining, R.F., McGinley, R.A., Maksvytis, J.J., Ho, K.Y. Salivary cortisol: a better measure of adrenal cortical function than serum cortisol. *Ann. Clin. Biochem*



- [Internet]. 2015 [consulta 2015]; 20 (Pt 6): 329—335. Disponible en: <http://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/000456328302000601>
58. Burch, W.M. Urine free-cortisol determination. A useful tool in the management of chronic hypoadrenal states. JAMA [Internet]. 1982 [consulta 2015]; 247(14): 2002—2004. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/370981?redirect=true>
59. Gaillard, Y., Vayssette, F., Balland, A., Pepin, G. Gas chromatographic—tandem mass spectrometric determination of anabolic steroids and their esters in hair. Application in doping control and meat quality control. J. Chromatogr. B: Biomed. Sci. Appl [Internet]. 1999 [consulta 2015]; 735(2): 189-205. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378434799004168>
60. Wennig, R. Potential problems with the interpretation of hair analysis results. Forensic Sci. Int. [Internet]. 2015 [consulta 2015]; 107(1-3): 5-12. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0379073899001462>
61. Gow, R., et al. An assessment of cortisol analysis in hair and its clinical applications. Forensic Sci. Int. [Internet]. 2010 [consulta 2015]; 196 (1-3): 32-37. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0379073809005416>
62. Koren, L., et al. A novel method using hair for determining hormonal levels in wildlife. Anim. Behav [Internet]. 2002 [consulta 2015]; 63, 403-406. Disponible en: <http://www.tau.ac.il/lifesci/departments/zoology/members/geffen/documents/40AnimBehav2002.pdf>
63. Sauve, B., Koren, G., Walsh, G., Tokmakejian, S., Van Uum, S.H. Measurement of cortisol in human hair as a biomarker of systemic exposure. Clin. Invest. Med. [Internet]. 2007 [consulta 2015]; 30(5), E183-E191. Disponible en: <http://www.cimonline.ca/index.php/cim/article/view/2894>
64. Robert M. Sapolsky, Lewis C. Krey, and Bruce S. McEwen. The Neuroendocrinology of Stress and Aging: The Glucocorticoid Cascade Hypothesis. Sci. Aging Knowl [Internet]. 2002 [consulta 2015]. Vol. 2002, (38):21. Disponible en: <http://sageke.sciencemag.org/cgi/content/abstract/2002/38/cp21>

65. Raul, J.S., Cirimele, V., Ludes, B., Kintz, P. Detection of physiological concentrations of cortisol and cortisone in human hair. *Clin. Biochem* [Internet]. 2004 [consulta 2015]; 37(12), 1105-1111. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0009912004002826>
66. Tiganescu, A., Walker, E.A., Hardy, R.S., Mayes, A.E., Stewart, P.M. Localization, age- and site-dependent expression, and regulation of 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 in skin. *J. Invest. Dermatol* [Internet]. 2011 [consulta 2015]; 131, 30-36. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022202X15350041>
67. Paula Mustonen, et al. Hair cortisol concentration (HCC) as a measure for prenatal psychological distress — A systematic review. *Psychoneuroendocrinology* [Internet]. [consulta 2015]; 107, (1–3): 5-12. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0379073899001462>
68. Davenport, M.D., Tiefenbacher, S., Lutz, C.K., Novak, M.A., Meyer, J.S. Analysis of endogenous cortisol concentrations in the hair of rhesus macaques. *Gen. Comp. Endocrinol* [Internet]. 2006 [consulta 2015]; 147: 255-261. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0016648006000190>
69. Tobias Stalder, et al. Analysis of cortisol in hair – State of the art and future directions. *Brain, Behavior, and Immunity* [Internet]. 2012 [consulta 2015]. 26 (7): 1019-1029. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0889159112000256>
70. Warnock F., et al. Measuring cortisol and DHEA in fingernails: a pilot study. *Neuropsychiatr. Dis. Treat* [Internet]. 2010 [consulta 2015]; 6 (1-7). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2951060/>
71. Ben Khelil, et al. Simultaneous measurement of endogenous cortisol, cortisone, dehydroepiandrosterone, and dehydroepiandrosterone sulfate in nails by use of UPLC—MS—MS. *Anal. Bioanal. Chem.* 2011 [consulta 2015]; 401: 1153-1162. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00216-011-5172-3>
72. Boumba, V.A., Ziavrou, K.S., Vougiouklakis, T. Hair as a biological indicator of drug use, drug abuse or chronic exposure to environmental toxicants. *Int. J.*

- Toxicol [Internet]. 2006 [consulta 2015]; 25: 143-163. Disponible en: <http://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1080/10915810600683028>
73. Pragst F., Balikova M.A. State of the art in hair analysis for detection of drug and alcohol abuse. Clin. Chim [Internet]. 2006 [consulta 2015]; 370: 17-49. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0009898106001227>
74. TobiasStalder, et al. Stress-related and basic determinants of hair cortisol in humans: A meta-analysis. Psychoneuroendocrinology [Internet]. 2017 [consulta 2017]; 77: 261-274. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0306453016306114>
75. Fahy BG, Sheehy AM, Coursin DB. Glucose control in the intensive care unit. Crit Care Med [Internet]. 2009 [consulta 2015]; 31:1769-76. Disponible en: [https://journals.lww.com/ccmjournal/Abstract/2009/05000/Glucose\\_control\\_in\\_the\\_intensive\\_care\\_unit.33.aspx](https://journals.lww.com/ccmjournal/Abstract/2009/05000/Glucose_control_in_the_intensive_care_unit.33.aspx)
76. Van den Berghe G, et al. Outcome benefit of intensive insulin therapy in the critically ill: Insulin dose versus glycemic control. Crit Care Med [Internet]. 2003 [consulta 2015]; 31:359-66. Disponible en: [https://journals.lww.com/ccmjournal/Abstract/2003/02000/Outcome\\_benefit\\_of\\_intensive\\_insulin\\_therapy\\_in.2.aspx](https://journals.lww.com/ccmjournal/Abstract/2003/02000/Outcome_benefit_of_intensive_insulin_therapy_in.2.aspx)
77. Sakharova OV, Inzucchi SE. Endocrine assessments during critical illness. Crit Care Clin [Internet]. 2007 [consulta 2015]; 23:467-90. Disponible en: [https://www.criticalcare.theclinics.com/article/S0749-0704\(07\)00036-X/abstract](https://www.criticalcare.theclinics.com/article/S0749-0704(07)00036-X/abstract)
78. Collier Bet, al. Glucose control and the inflammatory response. Nutr Clin Pract [Internet]. 2008 [consulta 2015]; 23:3-15. Disponible en: <http://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/011542650802300103>
79. Van den Berghe G. How does blood glucose control with insulin save lives in intensive care? J Clin Invest [Internet]. 2004 [consulta 2015]; 114:1187-95. Disponible en: <https://www.jci.org/articles/view/23506>
80. Phaedra Henley, et. Al. Hair cortisol as a biomarker of stress among a first nation in Canada. The Drug Monit [Internet]. 2013 [consulta 2015]; 35(5): 595-597. Disponible en: <https://journals.lww.com/drug->

[monitoring/Abstract/2013/10000/Hair\\_Cortisol\\_as\\_a\\_Biomarker\\_of\\_Stress\\_Among\\_a.5.aspx](#)

81. DRG International, Inc. USA. DRG® Cortisol Salivary HS (SLV-4635), REVISED 3 SEPT. 2010 RM; VERS. 7.1.
82. Benito González. Estrés e inmunidad. Medwave [Internet]. 2001 [consulta 2015]; 1(11). Disponible en: <http://www.medwave.cl/link.cgi/Medwave/PuestaDia/Congresos/576>
83. Andonis E. Zorrilla. El Envejecimiento y El estrés Oxidativo, Rev. Cubana Invest Biomed [Internet]. 2002 [consulta 2015]; 21 (3):178-85. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S0864-03002002000300006&script=sci\\_arttext&lng=en](http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S0864-03002002000300006&script=sci_arttext&lng=en)
84. Ikard, F.F., Green, D.E. y Horn, D. A scale to differentiate between types of smoking as related to the management of affect. International Journal of Addictions [Internet]. 2009 [consulta 2015]; 4: 649-659. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.3109/10826086909062040?journalCode=ism19>
85. Walter S.Pritchard, Deborah L.C.Kay. Personality and smoking motivation of U.S. smokers as measured by the State-Trait Personality Inventory, the Eysenck personality questionnaire, and Spielberger's smoking motivation Questionnaire. Personality and Individual Differences [Internet]. 1993 [consulta 2015]. 14 (5): 629-637. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0191886993901100>
86. Jean-François Etter PhD, et al. Attitudes toward nicotine replacement therapy in smokers and ex-smokers in the general public. Clinical Pharmacology & Therapeutics [Internet]. 2001 [consulta 2015]; 69: 175–183. Disponible en: <https://ascpt.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1067/mcp.2001.113722>
87. Parrott, A.C. y Garnham, N.J. Comparative mood states and cognitive skills of cigarette smokers, deprived smokers and nonsmokers. Human Psychopharmacology [Internet]. 1998 [consulta 2015]; 13: 367-376. Disponible en: <http://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download?doi=10.1.1.597.6548&rep=rep1&type=pdf>

88. Johnson J.G., et al. Association between cigarette smoking and anxiety disorders during adolescence and early adulthood. JAMA [Internet]. 2000 [consulta 2015]; 284: 2348-2351. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/193251>
89. José A. García del Castillo Rodríguez. Salud y Drogas. Instituto de Investigación de Drogodependencias [Internet]. 2003 [consulta 2015]. Vol. 3, N° 1: 309-332. Disponible en: <http://www.redalyc.org/pdf/839/83970206.pdf>
90. Amigo I, Buceta JM. Cognitive behavioural treatment for essential hypertension: A controlled study. Stress & Health [Internet]. 1991 [consulta 2015]; 7 (2): 103-108. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/smi.2460070209>
91. Osana M, et al. El estrés como factor de riesgo de la hipertensión arterial esencial. Rev Cubana Hig Epidemiol [Internet]. 2005 [consulta 2015]; 43 (1). Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S1561-30032005000100007&script=sci\\_arttext&lng=pt](http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S1561-30032005000100007&script=sci_arttext&lng=pt)
92. Gutiérrez J. Tratamiento de la hipertensión arterial. Cambio de estilo de vida. Colomb Med [Internet]. 2001 [consulta 2015]; 32:83-86. Disponible en: <http://colombiamedica.univalle.edu.co/index.php/comedica/article/view/190>
93. Harburg E, Erfurt JC, Hauenstein LS, Chape C, Schull WJ, Schork MA. Socioecological stressor areas and black-white blood pressure: Detroit. J Chronic Dis [Internet]. 1973 [consulta 2015]; 26:595-611. Disponible en: [https://www.jclinepi.com/article/0021-9681\(73\)90064-7/abstract](https://www.jclinepi.com/article/0021-9681(73)90064-7/abstract)
94. Andren L, Hasson L. Circulatory effects of stress in essential hypertension. Acta Med Scand Supplement [Internet]. 1981 [consulta 2015]; 646(Suppl):69-72. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.0954-6820.1981.tb02623.x>
95. Das UN. Is obesity an inflammatory condition? Nutrition [Internet]. 2001 [consulta 2015]; 17:953-66. Disponible en: [https://www.nutritionjrn.com/article/S0899-9007\(01\)00672-4/abstract](https://www.nutritionjrn.com/article/S0899-9007(01)00672-4/abstract)
96. Dandona P, Aljada A, Bandyopadhyay A. Inflammation: the link between insulin resistance, obesity and diabetes. Trends Immunol [Internet]. 2004

- [consulta 2015]; 25:4-7. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1471490603003363>
97. Engstrom G, Stavenow L, Hedblad B., et al. Inflammation sensitive plasma proteins and incidence of myocardial infarction in men with low cardiovascular risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* [Internet]. 2003 [consulta 2015]; 23:2247-2251. Disponible en: <http://atvb.ahajournals.org/content/23/12/2247.short>
98. Moreno-Aliaga MJ. El Tejido Adiposo: Órgano De Almacenamiento Y Órgano Secretor. *DADUN* [Internet]. 2002 [consulta 2015]; 25 Suppl 1:29-39. Disponible en: <https://dadun.unav.edu/handle/10171/18785>
99. Vincent HK, Taylor AG. Biomarkers and potential mechanisms of obesity-induced oxidant stress in humans. *Int J Obes* [Internet]. 2006 [consulta 2015]; 30:400-18. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/0803177>
100. Suardíaz, J, Cruz C, Colina A [Internet]. Laboratorio clínico. La Habana: Ed. Ciencias Médicas. 2004 [consulta 2015]. p. 253-6. Disponible en: <https://riuma.uma.es/xmlui/bitstream/handle/10630/5380/Normas-Vancouver-BUMA-2013-guia-breve.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
101. Hernando Rydings M. Resultados de la reparación quirúrgica de los aneurismas inflamatorios de aorta abdominal: evolución de los reactantes de fase aguda y de la reacción inflamatoria periaórtica. *Angiología* [Internet]. 2012 [consulta 2015]; 64(5):206-11. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0003317012000090>
102. Putnam [Internet]. *The Plasma Proteins, Structure, Function and Genetic Control*. vol. 3. New York: 1977; Ed. F.W. [consulta 2015]. Disponible en: <https://books.google.com.mx/books?hl=es&lr=&id=luGnxKFPp9MC&oi=fnd&pg=PP1&dq=Putnam+The+Plasma+Proteins,+Structure,+Function+and+Genetic+Control&ots=-uSqHt0czg&sig=4v8TtltN6g-5wavCLKh2yKkacn8#v=onepage&q=Putnam%20The%20Plasma%20Proteins%20Structure%20Function%20and%20Genetic%20Control&f=false>
103. Samuel P. Gotoff, Md. Serum Protein Abnormalities, Diagnostic and Clinical Aspects. *Am J Dis Child* [Internet]. 1977 [consulta 2015]; 131(5):601. Disponible

- en: <https://jamanetwork.com/journals/jamapediatrics/article-abstract/506946?redirect=true>
104. Ferenci P, et al. Diagnosis and phenotypic classification of Wilson disease. *Liver Int* [Internet]. 2003 [consulta 2015]; 23: 139-142. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1034/j.1600-0676.2003.00824.x>
105. Villain M, Cirimele V, Kintz P. Hair analysis in toxicology. *Clin Chem Lab Med* [Internet]. 2004 [consulta 2015]; 42: 1265-72. Disponible en: <https://www.degruyter.com/view/j/cclm.2004.42.issue-11/cclm.2004.247/cclm.2004.247.xml>
106. G.L. Henderson. Mechanisms of drug incorporation into hair. *Forensic Science International* [Internet]. 1996 [consulta 2015]; 18: 434-43. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S037907389390256A>
107. M.P. Philpott, M.R. Green, T. Kealey. Human hair growth in vitro. *Journal of Cell Science* [Internet]. 1990 [consulta 2015]; 97: 463-471. Disponible en: <http://jcs.biologists.org/content/97/3/463.short>
108. Calabrese L, Bielli P. Structure to function relationships in ceruloplasmin: a “moonlighting” protein. *Cell Mol Life Sci* [Internet]. 2002 [consulta 2015]; 59: 1413-27. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00018-002-8519-2>
109. Jeffery JC. Molecular mechanisms for multitasking: recent crystal structures of moonlighting proteins. *Curr Op Struct Biol* [Internet]. 2004 [consulta 2015]; 14 (6): 663-8. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0959440X04001770>
110. Fox P, Mukhopadhyay C; Ehrenwald E. Structure, oxidant activity, and cardiovascular mechanisms of human ceruloplasmin. *Life Sci* [Internet]. 1995 [consulta 2015]; 56: 1749-58. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S002432059500146W>
111. Chris J. Hukshorn, et al. Leptin and the Proinflammatory State Associated with Human Obesity. *JCEM* [Internet]. 2004 [consulta 2015]; 89 (4): 1773–1778. Disponible en: <https://academic.oup.com/jcem/article/89/4/1773/2844443>

112. Weitzman ED, et al. Twenty-four hour pattern of the episodic secretion of cortisol in normal subjects. J Clin Endocrinol Metab [Internet]. 1971 [consulta 2015]; 33: 14-22. Disponible en: <https://academic.oup.com/jcem/article-abstract/33/1/14/2716362>
113. Thomson S, Koren L, Fraser M, Rieder T, Friedman C, Van Uum S. Hair analysis provides a historical record of cortisol levels in Cushing's syndrome. Exp Clin Endocrinol Diabetes [Internet]. 2010 [consulta 2015]; 118: 133-8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2945912/>