Noviembre 2018
Gaceta Médica de México
Volumen 154 - Supl. 2

Gaceta Médica de México

Fundada en 1864

Órgano Oficial de la Academia Nacional de Medicina de México, A.C.

En este número:

- Trabajos académicos de ingreso

Volumen 154 - Supl. 2 • Noviembre 2018
ISSN: 0016-3813 • www.gacetamedicademexico.com

Beneficencia Pública
Administración del Patrimonio de la Beneficencia Pública

CONACYT
Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología

ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA DE MÉXICO, A.C.
Unidad de Congresos del Centro Médico Nacional Siglo XXI • Av. Cuauhtémoc N.° 330 Col. Doctores - 06725 México, D.F.
www.anmm.org.mx

Permanyer México
www.permanyer.com

FUNDADA EN 1864

Gaceta Médica de México

Órgano Oficial de la Academia Nacional de Medicina de México, A.C.

Volumen 154 - Supl. 2 | Noviembre 2018 | ISSN: 0016-3813 | www.anmm.org.mx

Incluida en/*Indexed in:* Index Medicus de la NLM, EUA; Medline de Medlars NLM, EUA; Biologica Abstracts, EUA; IMLA, Bireme-OPS, Brasil; Lilacs, Bireme-OPS, Brasil; Excerpta Medica, Excerpta Médica Foundation, Holanda; Artemisa, Cenids-SSA, México; Periódica, CICH-UNAM, México; Bibliomexsalud, CICH-IMSS-UNAM, México; Journal Citation Reports (JCR), EUA; MEDES, España

EDITOR / *EDITOR IN CHIEF*
Alejandro Treviño Becerra

EDITOR EJECUTIVO / EXECUTIVE EDITOR
Francisco Espinosa Larrañaga

COEDITORES / *ASSOCIATE EDITORS*
Miguel Cruz López
Martha Eugenia Rodríguez Pérez

EDITORES EMÉRITOS / *HONORARY EDITORS*
Luis Benítez Bribiesca†
Silvestre Frenk

CONSEJO EDITORIAL / *EDITORIAL BOARD*
Juan Ramón De la Fuente
Enrique Graue Wiechers
David Kershenobich Stalnikowitz
José Narro Robles
Enrique Ruelas Barajas
Manuel H. Ruiz de Chávez Guerrero
Julio Sotelo Morales
Misael Uribe Esquivel
Pelayo Vilar Puig
Enrique Wolpert Barraza

ASISTENTE EDITORIAL / EDITORIAL ASSISTANT
Ma. Carmen Porragas de la C.

COMITÉ EDITORIAL / *EDITORIAL COMMITTEE*

Héctor Gerardo Aguirre Gas
Administración Médica, Petróleos Mexicanos, Ciudad de México

Alberto Manuel Ángeles Castellanos
Anatomía, Facultad de Medicina UNAM, Ciudad de México

María de Lourdes Arellanes García
Oftalmología, Asociación para Evitar la Ceguera en México, Ciudad de México

José Antonio Arias Montaño
Fisiología, CINVESTAV, Ciudad de México

Raúl Cuauhtémoc Ariza Andraca
Medicina Interna, UNAM Facultad de Medicina, Ciudad de México

José Alberto Ávila Funes
Geriatría, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Ciudad de México

Hugo Alberto Barrera Saldaña
Biotecnología, UANL Facultad de Medicina, Nuevo León

Eduardo del Sagrado Corazón Bracho Blanchet
Cirugía Pediátrica, Hospital Infantil de México, Ciudad de México

Fernando Rubén Cano Valle
Neumología, Instituto de Investigaciones Jurídicas, Ciudad de México

David Francisco Cantú de León
Ginecología y Obstetricia, Instituto Nacional de Cancerología, Ciudad de México

Fernando Chico Ponce de León
Cirugía Neurológica, Hospital Infantil de México Federico Gómez, Ciudad de México

José Luis Criales Cortés
Radiología e Imagen, C.T. Scanner del Sur, Ciudad de México

Héctor Santiago Díliz Pérez
Cirugía de Trasplantes, Hospital Ángeles del Pedregal, Ciudad de México

Luis Gerardo Domínguez Carrillo
Medicina de Rehabilitación, Universidad de Guanajuato, León

María del Carmen Dubón Peniche
Derecho Sanitario, Comisión Nacional de Arbitraje Médico, Ciudad de México

Patricia Escalante Galindo
Toxicología, Hospital Juárez de México SSA, Ciudad de México

Jorge Escobedo de la Peña
Epidemiología, IMSS Carlos Mac Gregor, Ciudad de México

Germán Enrique Fajardo Dolci
Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello, UNAM Facultad de Medicina, Ciudad de México

Jorge de Jesús Field Cortazarez
Pediatría, Universidad Autónoma de Baja California, Ensenada

Antonio Fuente del Campo
Cirugía Plástica Estética y Reconstructiva, Hospital General Dr. Manuel Gea González, Ciudad de México

José Francisco Gallegos Hernández
Oncología, IMSS Hospital de Oncología CMN Siglo XXI, Ciudad de México

María del Carmen García Peña
Medicina Familiar, IMSS CMN Siglo XXI, Ciudad de México

Martín Horacio Garrido Garduño
Cardiología, IMSS Hospital De Cardiología CMN SXXI, Ciudad de México

Juan Garza Ramos
Medicina Veterinaria, UNAM Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, Ciudad de México

Quintín Héctor González Contreras
Enfermedades de Colon y Recto, Médica Sur, Ciudad de México

Gabriela González-Mariscal Muriel
Reproducción y Salud Sexual, CINVESTAV-IPN, Ciudad de México

Alicia Graef Sánchez
Medicina Nuclear, Médica Sur, Ciudad de México

Pedro Gutiérrez Castrellón
Pediatría, Hospital General Dr. Manuel Gea González, Ciudad de México

Rogelio Enrique Hernández Pando
Patología Clínica, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Ciudad de México

Claudia Begoña Infante Castañeda
Medicina Social, UNAM Instituto de Investigaciones Sociales, Ciudad de México

Alfredo Iñarritu Cervantes
Ortopedia y Traumatología, Hospital Mocel S.C., Ciudad de México

Takao Kimura Fjikami
Estomatología, UNAM, Ciudad de México

Pablo Antonio Kuri Morales
Salud Pública, Secretaría de Salud, Ciudad de México

Luis Llorente Peters
Inmunología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Ciudad de México

Malaquías López Cervantes
Ecología Médica, UNAM Facultad de Medicina,Ciudad de México

Rafael Lozano Ascencio
Demografía Médica, Institute for Health Metrics and Evaluation, Washington D.C., USA

Abraham Salvador Majluf Cruz
Hematología, IMSS Carlos Mac Gregor, Ciudad de México

Javier Mancilla Ramirez
Infectología, Escuela Superior de Medicina "IPN", Ciudad de México

Rudolf Marinus Buijs
Neurobiología, Instituto de Investigaciones Biomédicas, Ciudad de México

Estela Melman Szteyn
Anestesiología, Consultorio, Ciudad de México

Fernando Meneses González
Medicina Del Trabajo, CONAMED, Ciudad de México

Luis Eduardo Morales Buen Rostro
Nefrología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Ciudad de México

Luis Antonio Moreno Ruiz
Cardiología, UMAE Hospital de Cardiología CMN SXXI, Ciudad de México

Rolando Hugo Neri Vela
Historia Y Filosofía de la Medicina, UNAM, Ciudad de México

Francisco Javier Ochoa Carrillo
Cirugía Oncológica, Hospital Ángeles Del Pedregal, Ciudad de México

Carlos Javier Pineda Villaseñor
Reumatología, Instituto Nacional de Rehabilitación, Ciudad de México

Héctor Manuel Prado Calleros
Cirugía de Cabeza y Cuello, Hospital Ángeles Clínica Londres, Ciudad de México

Erick Ramírez Arias
Cardiología, Hospital Trinidad, Ciudad de México

Fidel Alberto Ramón Romero
Biofísica, UNAM, Ciudad de México

Favio Gerardo Rico Méndez
Neumología, UMAE HG CMN La Raza, Ciudad de México

Cecilia Ridaura Sanz
Anatomía Patológica, Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México

Luisa Lilia Rocha Arrieta
Farmacología, CINVESTAV, Ciudad de México

Patricio Javier Santillán Doherty
Cirugía de Tórax, Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas, Ciudad de México

Guillermo Saturno Chiu
Cardiología, Hospital Ángeles Lindavista, Ciudad de México

Ana Carolina Sepúlveda Vildósola
Enseñanza De La Medicina, IMSS CMN Siglo XXI, Ciudad de México

Gloria Soberon Chávez
Microbiología, UNAM Unidad De Posgrado, Ciudad de México

Juan Alfredo Tamayo y Orozco
Metabolismo Óseo, Comité Mexicano para Prevención de la Osteoporosis, Ciudad de México

Roberto Constantino Tapia Conyer
Medicina Social, Instituto Carso de la Salud, Ciudad de México

Manuel Urbina Fuentes
Demografía Médica, Investigación en Salud y Demografía S.C. (INSAD), Ciudad de México

Fermín Ignacio A. Valenzuela Gómez-Gallardo
Farmacología, Investigación Farmacológica y Biofarmacéutica, S.A. De C.V., Ciudad de México

Luis Alberto Vargas Guadarrama
Antropología, UNAM Instituto De Investigaciones Antropológicas, Ciudad de México

Cuauhtémoc Vázquez Chávez
Endocrinología, Hospital Ángeles del Pedregal, Ciudad de México

Gilberto Felipe Vázquez de Anda
Medicina Critica, Hospital de Especialidades Dr. Bernardo Sepúlveda G., Ciudad de México

Alejandro Zentella Dehesa
Bioquímica, IMSS CMN Siglo XXI, Ciudad de México

ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA DE MÉXICO, A.C. / *NATIONAL ACADEMY OF MEDICINE OF MEXICO*
MESA DIRECTIVA 2017-2018 / *BOARD OF DIRECTORS 2017-2018*

PRESIDENTE / *PRESIDENT*
Armando Mansilla Olivares

VICEPRESIDENTA / *VICE-PRESIDENT*
Teresita Corona Vázquez

SECRETARIO GENERAL / *GENERAL SECRETARY*
Fabio A. Salamanca Gómez

TESORERO / *TREASURER*
Rosalinda Guevara Guzmán

SECRETARIO ADJUNTO / *ASSISTANT SECRETARY*
Gabriel Manjarrez Gutiérrez

Gaceta Médica de México, órgano oficial de la Academia Nacional de Medicina de México, A.C., es uno de los medios de difusión científica de la Corporación. Publicación bimestral. Toda correspondencia deberá ser dirigida al Editor, Dr. Alejandro Treviño Becerra, a las Oficinas Administrativas de Gaceta Médica de México: Unidad de Congresos del Centro Médico Nacional Siglo XXI, Bloque «B», Avenida Cuauhtémoc N.º 330, Ciudad de México, C.P. 06725, México. Gaceta Médica de México está incluida en los índices de Medline-PubMed, Artemisa, Scopus, Periódica, Excerpta Médica. Versión electrónica de acceso abierto disponible en el sitio web de la revista. Tiraje 2,000 ejemplares en couche mate de 100 g. Impresa por Offset Santiago, San Pedro Totoltepec, Manzana 4, Parque Industrial Exportec, 50200 Toluca de Lerdo, México.
Certificado de Licitud de Título N.º 864; Certificado de Licitud de Contenido N.º 509, expedidos por la Comisión Calificadora de Publicaciones y Revistas Ilustradas. Publicación autorizada como correspondencia de 2.ª clase por la Dirección General de Correos, con fecha de 6 de febrero de 1981. Registro DGC 0010181. Características 228421122. Tel. 5578 2044, Fax. 5578 4271.
Precio de suscripción (6 números) $ 1,200.00; US $ 100.00 extranjeros particulares; US $ 150.00 instituciones extranjeras. Estudiantes con credencial escolar actualizada, 50% de descuento. Las remesas deberán hacerse a nombre de la Academia Nacional de Medicina de México, A.C. y enviadas a la Oficina Editorial. Toda correspondencia con asuntos editoriales deberá ser dirigida a la Oficina Editorial.

© 2018 GACETA MÉDICA DE MÉXICO
© 2018 de la presente edición P. Permanyer

Gaceta Médica de México no es responsable de la información y opiniones de los autores. Todo el material científico publicado en Gaceta queda protegido por derechos de autor.
Publicación bimestral elaborada por la Oficina Editorial de Gaceta Médica de México.

Gaceta Médica de México is the official journal of the Academia Nacional de Medicina de México, A.C. (National Academy of Medicine of Mexico). Bimonthly publication. Mail should be sent to the Editor, Dr. Alejandro Treviño Becerra, Unidad de Congresos del Centro Médico Nacional Siglo XXI, Bloque «B», Avenida Cuauhtémoc No. 330, Ciudad de México, C.P. 06725, México. Gaceta Médica de México is indexed in Medline-PubMed, Artemisa, Scopus, Periódica, Excerpta Médica. Open Access online edition available at the journal site. Edition of 2,000 copies. Printed by Offset Santiago, San Pedro Totoltepec, Manzana 4, Parque Industrial Exportec, 50200 Toluca de Lerdo, México.
Degree Legality Certification Number 864 Certification Legality Contents Number 509, Issued by the Evaluating Commission of Publications and Illustrated Journals. Edition of 2,000 copies. Authorized as a second class mail by the Dirección General de Correos (General Post Office) in February 6, 1981. Register DGC 00101, Characteristics 228421122. Tel. 5578 2044, Fax 5578 4271.
Yearly subscriptions (six numbers): Mex. Cy. $ 1,200.00; foreign suscribers U.S. Cy. $ 100.00; foreign institutions U.S. Cy. $ 150.00. Subscription fees (checks only) should be payable to Academia Nacional de Medicina A.C. and sent to the Editorial Office.

© 2018 GACETA MÉDICA DE MÉXICO
© 2018 current edition P. Permanyer

Gaceta Médica de México does not hold itself responsability for any statements made by its contributors. The scientific material published in Gaceta is protected by copyright.
Bimonthly publication edited by the editorial office of Gaceta Médica de México.

Los trabajos originales deberán ser depositados en su versión electrónica en el siguiente URL:

http://publisher.gacetamedicademexico.permanyer.com

PERMANYER MÉXICO
www.permanyer.com

© 2018 Permanyer México

Temístocles, 315
Col. Polanco, Del. Miguel Hidalgo
11560 Ciudad de México
Tel.: (044) 55 2728 5183
mexico@permanyer.com

www.permanyer.com

TCF Impreso en papel totalmente libre de cloro

Este papel cumple los requisitos de ANSI/NISO Z39.48-1992 (R 1997) (Papel Permanente)

Edición impresa en México

ISSN: 0016-3813
Ref.: 4898AX181

Reservados todos los derechos
Sin contar con el consentimiento previo por escrito del editor, no podrá reproducirse ninguna parte de esta publicación, ni almacenarse en un soporte recuperable ni transmitirse, de ninguna manera o procedimiento, sea de forma electrónica, mecánica, fotocopiando, grabando o cualquier otro modo.
La información que se facilita y las opiniones manifestadas no han implicado que los editores llevasen a cabo ningún tipo de verificación de los resultados, conclusiones y opiniones.

ISSN otorgado por la Comisión Calificadora de Publicaciones y Revistas Ilustradas de la Secretaría de Gobernación de México.

FUNDADA EN 1864

Gaceta Médica de México

Órgano Oficial de la Academia Nacional de Medicina de México, A.C.

Volumen 154 (Suppl 2) | Noviembre 2018 | ISSN: 0016-3813 | www.anmm.org.mx

Contenido

Artículo especial

Academia Nacional de Medicina. Ingreso de nuevos académicos **S5**
Armando Mansilla-Olivares

Discurso en representación de los académicos numerarios **S7**
María Teresa Estrada-García

Artículos originales

Los niveles de mediadores prorresolutivos no corresponden con los de mediadores inflamatorios en enfermedades isquémicas coronarias **S9**
Rashidi Springall-del Villar, Jorge Arturo Ortega-Hernández, Luis Fernando Pérez, Fausto Sánchez-Muñoz, Julio César Arana-Martínez, Héctor González-Pacheco y Rafael Bojalil

Polimorfismos asociados a disfunción endotelial y a un estado protrombótico en jóvenes mexicanos con infarto cerebral **S15**
Irma Isordia-Salas, Rosa María Jiménez-Alvarado, Megan Carolina Cerda-Mancillas, José Antonio Alvarado-Moreno, Jesús Hernández-Juárez, David Santiago-Germán, Alfredo Leaños-Miranda y Abraham Majluf-Cruz

Efectos sobre el perfil metabólico, el índice de masa corporal, la composición corporal y la comorbilidad en adolescentes con obesidad mórbida, que han fallado al manejo conservador para bajar de peso, operados de manga gástrica laparoscópica. Reporte del primer grupo de cirugía bariátrica pediátrica en México **S22**
Jaime Nieto-Zermeño, Ricardo Ordorica-Flores, Blanca Del Río-Navarro, Betzabé Salgado-Arroyo y Jorge Mario Molina-Díaz

Comparación de la densidad capilar parafoveal entre sujetos sanos y diabéticos con y sin retinopatía **S30**
Virgilio Lima-Gómez, Dulce Milagros Razo Blanco-Hernández y Selma Alin Somilleda-Ventura

Avances recientes en dermatología comunitaria 2016-2017. Teledermatología, un modelo de enseñanza y asistencia en atención primaria a la salud **S36**
María de Guadalupe Chávez-López, Guadalupe E. Estrada-Chávez, Maribel Orozco-Figueroa, Adriana Solís-Rivera, Jessy Solchaga-Rosas, Felipe Armendariz-Valle y Roberto A. Estrada-Castañón

Discrasia linfoide epiteliotrópica de células T. Tratamiento con radiación ultravioleta **S41**
Rosa María Lacy-Niebla, Sonia Toussaint-Caire y María Estela Mares-Navarro

Índices para la evaluación de la resistencia a la insulina en individuos mexicanos sin diabetes **S50**
Paloma Almeda-Valdés, Omar Y. Bello-Chavolla, César R. Caballeros-Barragán, Donají V. Gómez-Velasco, Tania Viveros-Ruiz, Arsenio Vargas-Vázquez y Carlos A. Aguilar-Salinas

Mejora del desenlace funcional en pacientes con ictus: experiencia de una unidad de cuidados neurovasculares **S56**
Fernando Góngora-Rivera, Alan Baltazar Treviño-Herrera, Alejandro González-Aquines, Adolfo César Cordero-Pérez, Carlos Rodrigo Cámara-Lemarroy, Adrián Infante-Valenzuela, Erick García-Valadez y Héctor Jorge Villarreal-Velázquez; NeuroVasc-HU y GECEN Investigators

Una mezcla de manzanilla y anís estrella con actividad antimotilidad y antidiarreica en ratones **S61**
Roberto Guillermo Calva y Rodríguez

***Pectus excavatum* y *carinatum* en el síndrome de Marfan y síndromes similares: prevalencia e impacto clínico pulmonar y cardiovascular** **S67**
María Elena Soto, Roberto Cano, C. Sergio Criales, Leonel Avendaño, Nilda Espínola y Carlos García

Instrucciones para autores **S79**

SINCE 1864

Gaceta Médica de México

Official journal of the National Academy of Medicine of Mexico, A.C.

Volumen 154 (Suppl 2) | November 2018 | ISSN: 0016-3813 | www.anmm.org.mx

Content

Special articles

National Academy of Medicine. New academicians' admission S5
Armando Mansilla-Olivares

Speech on behalf of numerary academicians S7
María Teresa Estrada-García

Original articles

Proresolutive mediators' levels do not correspond to those of inflammatory mediators in ischemic coronary diseases S9
Rashidi Springall-del Villar, Jorge Arturo Ortega-Hernández, Luis Fernando Pérez, Fausto Sánchez-Muñoz, Julio César Arana Martínez, Héctor González-Pacheco and Rafael Bojalil

Polymorphisms associated with endothelial dysfunction and to a prothrombotic state in Mexican young subjects with cerebral7infarction S15
Irma Isordia-Salas, Rosa María Jiménez-Alvarado, Megan Carolina Cerda-Mancillas, José Antonio Alvarado-Moreno, Jesús Hernández-Juárez, David Santiago-Germán, Alfredo Leaños-Miranda and Abraham Majluf-Cruz

Effects on metabolic profile, body mass index, body composition and comorbidity in adolescents with morbid obesity who have failed to conservative management to lose weight and who underwent laparoscopic sleeve gastrectomy. Report of the first pediatric bariatric surgery group in Mexico S22
Jaime Nieto-Zermeño, Ricardo Ordorica-Flores, Blanca Del Río-Navarro, Betzabé Salgado-Arroyo and Jorge Mario Molina-Díaz

Comparison of parafoveal capillary density between healthy and diabetic subjects with and without retinopathy S30
Virgilio Lima-Gómez, Dulce Milagros Razo Blanco-Hernández and Selma Alin Somilleda-Ventura

Recent advances in community-based dermatology 2016-2017. Teledermatology, a teaching and assistance model in primary health care S36
María de Guadalupe Chávez-López, Guadalupe E. Estrada-Chávez, Maribel Orozco-Figueroa, Adriana Solís-Rivera, Jessy Solchaga-Rosas, Felipe Armendariz-Valle and Roberto A. Estrada-Castañón

Epitheliotropic T cell lymphoid dyscrasia. Treatment with ultraviolet radiation S41
Rosa María Lacy-Niebla, Sonia Toussaint-Caire and María Estela Mares-Navarro

Indexes for insulin resistance assessment in Mexican individuals without diabetes S50
Paloma Almeda-Valdés, Omar Y. Bello-Chavolla, César R. Caballeros Barragán, Donají V. Gómez-Velasco, Tania Viveros-Ruiz, Arsenio Vargas-Vázquez and Carlos A. Aguilar-Salinas

Functional outcome improvement in patients with stroke: experience of a neovascular care unit S56
Fernando Góngora-Rivera, Alan Baltazar Treviño-Herrera, Alejandro González-Aquines, Adolfo César Cordero-Pérez, Carlos Rodrigo Cámara-Lemarroy, Adrián Infante-Valenzuela, Erick García-Valadez and Héctor Jorge Villarreal-Velázquez; NeuroVasc-HU and GECEN Investigators

Mixture of chamomile and star anise with anti-motility and antidiarrheal activity in mice S61
Roberto Guillermo Calva y Rodríguez

***Pectus excavatum* and *carinatum* in Marian's syndrome and similar syndromes: prevalence and pulmonary and cardiovascular clinical impact** S67
María Elena Soto, Roberto Cano, C. Sergio Criales, Leonel Avendaño, Nilda Espínola and Carlos García

Instructions to Authors S79

Academia Nacional de Medicina. Ingreso de nuevos académicos

Armando Mansilla-Olivares
Presidente de la Academia Nacional de Medicina de México

Si bien el ambiente en el que se encuentra envuelta la Academia Nacional de Medicina (ANM) es cada vez más sofisticado y complejo por el nivel intelectual, el grado de entrenamiento y la influencia que sus miembros ejercen sobre la evolución de la medicina, este no representa el pilar fundamental en el que se yergue la estructura de la Academia más antigua de toda América, con 155 años de antigüedad, cuyo prestigio sin igual, más que por su longevidad, es el resultado de la magnitud y la trascendencia de la obra de los académicos que nos han precedido, cuyo talento y mente privilegiada y ejemplar han impulsado el desarrollo científico y humanista de la medicina en nuestro país, haciendo de la Academia un templo del que emanan de una manera equilibrada humanismo e innovación científica.

Señoras y señores, miembros de la ANM, distinguidos miembros de la Mesa de Honor, académicos honorarios, señores expresidentes de la ANM, presidentes de Departamentos, invitados especiales y personales, miembros de la mesa directiva:

Nunca antes una agrupación de intelectuales había perdurado tanto ni resistido los embates de la hegemonía del conocimiento, de la evolución y de la modernidad, como lo ha demostrado a través de su historia, de su presente y de la preponderancia de su influencia, la ANM, cuya riqueza, de hecho, estriba en el talento de todos y cada uno de sus miembros, en el trabajo constante e ininterrumpido que desarrollan día con día, así como en la solidez de sus conocimientos y su creatividad que de una manera sólida plasman los académicos mediante su quehacer cotidiano en quienes les rodean, con la sencillez y la soltura que caracterizan el proceder de aquellos que poseen la maestría alcanzada por el dominio del conocimiento y la sabiduría, producto de la constancia y la experiencia adquiridas con un pensamiento abierto, sediento de conocimiento, y una actitud científica indiscutible, dispuesta a luchar invariablemente por la verdad al servicio de la sociedad.

Innumerables han sido los avatares que ha enfrentado a lo largo de la historia la ANM, y a pesar de ello no ha habido un hecho o una circunstancia que haya detenido su devenir, fortaleciendo y engrandeciendo, por el contrario, los pilares sobre los que se yergue su estructura, desbordando la influencia de su conocimiento y quehacer en el desarrollo de la medicina, en la preservación de la salud y en el control y la curación de las enfermedades, a través de su influencia como órgano consultivo del gobierno federal y mediante el trabajo cotidiano de sus miembros, quienes actúan con la certeza de su conocimiento y liderazgo. Es en esta forma como la ANM ha logrado trazar el sendero de la medicina y forjar, con todos y cada uno de los elementos que la componen, los cimientos humanísticos y científicos sobre los que se ha venido esculpiendo, desde hace ya más de 155 años, la medicina contemporánea.

En este extraordinario recinto en el que se respira conocimiento y se percibe sabiduría se llevan a cabo sus sesiones, las que transcurren dentro de una atmósfera de formalidad, de seriedad y de compromiso inquebrantable, resultado de una mezcla que conjuga la sobriedad de su recinto con la participación de los académicos que exponen sus ideas y trabajos desarrollados, sometiéndolos a una discusión abierta, bajo puntos de vista diversos y opiniones sólidamente fundamentadas, que nos remontan a pensar en aquellos que la fundaron e impulsaron a luchar por enriquecer sus propósitos, en un ambiente moderno y progresista,

Correspondencia:
Armando Mansilla-Olivares
E-mail: armandolnc@gmail.com

Fecha de recepción: 13-09-2018
Fecha de aceptación: 20-09-2018
DOI: 10.24875/GMM.18004686

Gaceta Med Mex. 2018;154(Suppl 2): S5-S6
Disponible en PubMed
www.gacetamedicademexico.com

de libertad y de respeto, que nos conduce a cristalizar pensamientos y acciones genuinas que redundan en el progreso de la ciencia. Es precisamente en este lugar donde un grupo de académicos que, habiendo ingresado en el año 2003, obtiene la titularidad por su constancia y entrega desmedida a la ciencia médica y a la misma ANM en los últimos 15 años; damos la bienvenida a la renovación del talento que nos rodea, con el ingreso de mentes jóvenes de quienes esperamos sean verdaderamente dignos representantes de la ANM y que con ahínco sigan el ejemplo de quienes nos han precedido. Estoy convencido de que los médicos y los científicos a quienes en este día se les otorga la enorme distinción de pasar a formar parte de la ANM como miembros numerarios aquilatan el orgullo extraordinario de lo que esto significa y serán dignos representantes de la actividad médico-científica y humanista que de aquí emana, enarbolando el sentido de pertenencia y la intención seria y genuina de contribuir, en representación de la Academia, con el desarrollo y la evolución científica de la medicina contemporánea en beneficio de nuestra población.

El día de hoy también tengo el privilegio de dar la bienvenida a dos académicos honorarios, uno de ellos médico mexicano sin par, pilar de la dermatología moderna en nuestro país, el Señor Doctor Don Luciano Domínguez Soto; y otro, heredero directo de Branwald e impulsor científico de la cardiología mundial, presidente de la Academia Nacional de Medicina de los EE.UU., el Señor Doctor Victor J. Dzau, quienes vienen a fortalecer, a renovar y a engrandecer los pilares sobre los que se sustenta esta Academia, así como a influenciar de una manera determinante el desarrollo científico en el contexto internacional.

Quiero enfatizar, al igual que hice hace un año desde este mismo estrado y como he hecho a todo lo largo de mi vida académica, que «la ANM no es un coto de poder político o de alguna otra índole, sino un crisol de sabiduría, en el que se funden mentes extraordinariamente brillantes de las más diversas áreas de la medicina, incluyendo la filosofía y lo más recóndito del área molecular y las ciencias exactas».

Dr. Armando Mansilla-Olivares
Presidente

Discurso en representación de los académicos numerarios

María Teresa Estrada-García

Departamento de Biomedicina Molecular, Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional, Ciudad de México, México

Empezaré al revés por los agradecimientos. Es un honor el representar a mis compañeros de nuevo ingreso a la Academia Nacional de Medicina (ANM) y agradezco a los académicos que hayan aceptado el ingreso de todos nosotros, en particular a aquellos que apoyaron nuestro ingreso, el cual comparto con amigos como Mauricio Salcedo y Paco Blanco, y algunos desde la infancia como Rafael Bojalil. Personalmente agradezco a varios académicos por sus grandes enseñanzas a lo largo de mi vida. Estoy aquí gracias al apoyo y trabajo de un gran número de estudiantes que han pasado por mi laboratorio, al apoyo incondicional de Cathy, mi auxiliar de investigación, y todos ustedes son parte de este logro del día de hoy. Quisiera agradecer a Polo por su sentido crítico de la vida. A mis amigos que me acompañan en el día de hoy. A mis extraordinarios padres, que siempre han sido un gran ejemplo: a mi madre, que ya no está con nosotros, pero que siempre está en mi mente, y a mi padre por ser un excelente padre que además es un distinguido académico de la ANM, Sergio Estrada Parra. También a mi hermana Aurora y a la persona más especial de mi vida, mi hija Paola. Gracias a los tres por acompañarme.

Es claro que si no conocemos la historia no sabemos quiénes somos ni hacia dónde vamos. Tuve el placer de que nuestro presidente, el Dr. Mansilla, me obsequiara el libro de los 150 años de la actividad de la ANM (coordinador Viesca Treviño, 2014). Este maravilloso libro me permitió descubrir mi gran ignorancia con respecto a los orígenes de esta distinguida institución y descubrir que muchos de los miembros ilustres de la ANM no eran tan solo nombres de calles o de avenidas de esta ciudad. En particular me impactó aprender quién era el médico y poeta Manuel Carpio, ya que es el nombre de la calle donde se encuentra mi *alma mater,* la Escuela Nacional de Ciencias Biológicas del Instituto Politéctico Nacional (ENCB), y fue el fundador de la primera ANM tan solo 15 años después de la independencia de México de España. Otra avenida aún más famosa lleva el nombre del Dr. Leopoldo Río de la Loza, fundador de la segunda academia en 1851.

El libro en su conjunto no solo describe el interés de los académicos dedicados a la salud de abrir un espacio para el intercambio de las inquietudes y la transmisión de los conocimientos que se suscitaban día a día tanto en México como en Europa y los EE.UU. (García Procel & Sanfilipo y Borras), sino la situación sociopolítica del país y el panorama médico de sus instituciones y sus programas académicos y científicos. Un claro ejemplo de este tipo de análisis es el realizado por el Dr. Lifshitz, que describe el periodo de la ANM de 1964-1973, en donde escribe que «En efecto fueron los años de los trasplantes, del descubrimiento del virus de la hepatitis B (…) del movimiento médico más importante de la era moderna, se desarrollaron las Olimpiadas y se generó la tragedia de Tlatelolco» y del Casco de Santo Tomás.

En el contexto de los derechos sociales adquiridos por las mujeres en México y el mundo durante la década de 1950 es que ingresa la primera mujer a la ANM, durante la presidencia del Dr. Federico Gómez (1958), la académica Rosario Barroso (1921-2006), y hasta 6 años después la segunda académica, Julieta Calderón, y quiero comentarles que el próximo presidente de la academia es por primera vez una mujer, la Dra. Teresa Corona Vázquez. Muchas felicidades.

Con respecto a los que hoy ingresamos como nuevos académicos, me gustaría mencionar las palabras del entonces presidente de la ANM (1975), Dr. Kumate (Ramos de Viesca), recientemente fallecido: que la ceremonia en ese día en particular «tenía un carácter especial pues daba la bienvenida a los académicos de nuevo ingreso (…) los cuales representaban la garantía de la continuidad de la Academia y por su

Correspondencia:
María Teresa Estrada-García
E-mail: testrada@cinvestav.mx

Fecha de recepción: 13-09-2018
Fecha de aceptación: 20-09-2018
DOI: 10.24875/GMM.18004683

Gaceta Med Mex. 2018;154(Suppl 2): S7-S8
Disponible en PubMed
www.gacetamedicademexico.com

formación reciente aportaban la información menos ligada a interpretaciones ya clásicas y por lo tanto más aptos para juzgar críticamente de los rumbos trazados en el pasado que han mantenido vigente a la Academia». Finalmente, también parafraseando las palabras del doctor Manuel Cárdenas que dio mensaje en representación de los nuevos académicos de ese mismo año: «considero que los que ahora ingresamos a la Academia llegamos con humildad, tenemos plena conciencia de nuestras limitaciones y de nuestras carencias, entendemos el honor que se nos hace y la responsabilidad que adquirimos», y nos comprometemos a cumplir con nuestras obligaciones y responsabilidades.

Espero que mis compañeros y yo cumplamos con todas estas expectativas. Muchas gracias y es un honor para todos nosotros ingresar a esta distinguida institución.

Los niveles de mediadores prorresolutivos no corresponden con los de mediadores inflamatorios en enfermedades isquémicas coronarias

Rashidi Springall-del Villar,[1] Jorge Arturo Ortega-Hernández,[1,2], Luis Fernando Pérez,[1,3] Fausto Sánchez-Muñoz,[1] Julio César Arana Martínez,[1,3] Héctor González-Pacheco[4] y Rafael Bojalil[1,3]

[1]Departmento de Inmunología, Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez; [2]Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México; [3]Departmento de Atención a la Salud, Universidad Autónoma Metropolitana Xochimilco; [4]Unidad de Cuidados Coronarios, Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez. Ciudad de México, México

Resumen

Antecedentes: *La inflamación puede agruparse en tres fases: proinflamatoria, antiinflamatoria y de resolución. Esta última, principalmente atribuida a mediadores lipídicos, es la de más reciente descripción y se ha estudiado poco en las enfermedades isquémicas coronarias.* **Objetivos:** *Evaluar 1) si los síndromes coronarios agudos (SICA) manifiestan niveles circulantes distintos de mediadores de resolución comparados con la angina estable (AE); 2) si sus concentraciones se relacionan con las de mediadores proinflamatorios y antiinflamatorios; y 3) si dichas concentraciones se asocian con la gravedad de la enfermedad y el daño producido.* **Método:** *Se midieron LTB4, RvD1, LXA4, ET-1, MMP-2, MMP-9, TIMP-1, IL-1β, IL-6, IL-8 e IL-10 en suero. Se establecieron la puntuación GRACE como parámetro de gravedad y la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) como parámetro de daño.* **Resultados:** *Se incluyeron 30 pacientes con AE, 37 con SICA sin elevación del segmento ST (SICA-SEST), 38 con Infarto agudo del miocardio con elevación del segmetno ST(IAM-CEST) y 10 con dolor torácico no cardiogénico. Los pacientes con enfermedad coronaria mostraron niveles elevados de citocinas inflamatorias y bajos de mediadores de resolución.* **Conclusiones:** *La escasa respuesta de resolución aun en pacientes con enfermedad coronaria aguda sugiere una incapacidad para reparar daños. Probar esta hipótesis tendría el potencial de sugerir nuevas terapias para el manejo de la inflamación cardiovascular crónica.*

PALABRAS CLAVE: *Inflamación. Mediadores de resolución. Síndromes coronarios.*

Abstract

Background: *Inflammation can be grouped into three phases: proinflammatory, anti-inflammatory, and resolution. The latter, mainly attributed to lipid mediators, is the most recently described, and has been studied little in coronary ischemic diseases.* **Objective:** *To evaluate 1) if acute coronary syndromes (ACS) manifest different circulating levels of resolution mediators compared with stable angina (SA); 2) if their concentrations are related to those of pro and anti-inflammatory mediators; and 3) if such concentrations are associated with the severity of the disease and the damage produced.* **Method:** *LTB4, RvD1, LXA4, ET-1, MMP-2, MMP-9, TIMP-1, IL-1β, IL-6, IL-8 and IL-10 were measured in serum. The GRACE score was established as parameter of gravity, and LVEF as a damage parameter.* **Results:** *Thirty patients with SA, 37 with NEST-ACS, 38 with STEMI, and 10 individuals with non-cardiogenic chest pain were included. Patients with coronary artery disease showed elevated levels of inflammatory cytokines and low levels of resolution mediators.* **Conclusions:** *The low resolution response even in patients with acute coronary disease suggests an inability to repair damage. Testing this hypothesis would have the potential to suggest new therapies for the management of chronic cardiovascular inflammation.*

KEY WORDS: *Inflammation. Resolution mediators. Coronary syndromes.*

Correspondencia:
Rafael Bojalil
E-mail: rafaelbojalil@gmail.com

Fecha de recepción: 16-08-2018
Fecha de aceptación: 20-08-2018
DOI: 10.24875/GMM.18004572

Gaceta Med Mex. 2018;154(Suppl 2): S9-S14
Disponible en PubMed
www.gacetamedicademexico.com

Introducción

Durante casi todos los procesos que implican un daño tisular o una disfunción, de origen endógeno o exógeno, se produce por parte del organismo una respuesta inflamatoria en la que pueden distinguirse tres fases: proinflamatoria, antiinflamatoria y de resolución. La fase de resolución tiene como función restaurar la homeostasis tisular y favorecer la reparación de los tejidos.[1,2] Si la inflamación no es resuelta completamente puede generarse un estado de inflamación persistente, que tiene un papel fundamental en el desarrollo de enfermedades crónicas.[2,3] Específicamente, en la aterosclerosis y las enfermedades cardiovasculares, muy vinculadas entre sí, existe mucha evidencia que las relaciona con una inflamación crónica no resuelta.[4,5] Las enfermedades cardiovasculares incluyen la angina estable (AE) y el conjunto de los síndromes coronarios agudos (SICA). Los SICA abarcan la angina inestable y el infarto agudo del miocardio (IAM) sin elevación del segmento ST (SEST), que suelen agruparse en el denominado SICA-SEST; incluyen también el IAM con elevación del segmento ST (IAM-CEST).[6] Los fenómenos inflamatorios asociados a las enfermedades isquémicas coronarias han sido objeto de una gran cantidad de estudios;[7-10] sin embargo, los procesos que resuelven la inflamación se encuentran poco estudiados, y esto se ha hecho fundamentalmente en modelos animales.[11]

La resolución de un proceso inflamatorio no depende solo de la reducción de la concentración de mediadores proinflamatorios, ya sea por disminución de su producción o por la presencia de mediadores antagónicos. La resolución activa de la inflamación depende de un conjunto de mediadores especializados que inhiben la diapédesis y estimulan la salida del tejido de células inflamatorias, además de favorecer la fagocitosis de células en apoptosis (eferocitosis). Estos mediadores también favorecen la eliminación de fragmentos celulares y la reparación de tejidos.[12] Las moléculas de resolución incluyen lípidos derivados del ácido araquidónico (lipoxinas) y de los ácidos eicosapentaenoico y docosahexaenoico: resolvinas, protectinas y maresinas. En conjunto se conocen como mediadores lipídicos resolutivos especializados.[12] En diversas enfermedades crónicas, incluyendo la AE, se ha demostrado la presencia de niveles circulantes bajos de mediadores lipídicos prorresolutivos.[3] Por el contrario, en una infección aguda se elevan los niveles de dichos mediadores, de cuya producción depende la resolución.[13] De ahí la importancia de indagar si después de un evento coronario agudo se elevan los niveles de resolvinas y lipoxinas.

Para ello diseñamos un estudio con el fin de evaluar: 1) si los pacientes con SICA manifiestan niveles circulantes distintos de mediadores de resolución comparados con los pacientes con AE; 2) si sus concentraciones se relacionan con las de mediadores proinflamatorios y antiinflamatorios; y 3) si dichas concentraciones se asocian con la gravedad de la enfermedad.

Método

Sujetos de estudio

En este estudio descriptivo y transversal se incluyeron pacientes admitidos a la unidad coronaria y provenientes de la consulta externa de cardiología, del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez. El estudio fue aprobado por los comités de investigación y de ética. Todos los pacientes o sus representantes legales firmaron un consentimiento informado.

Se formaron cuatro grupos: 1) individuos que acudieron a la unidad coronaria por dolor torácico y en quienes se descartó un origen cardiaco del dolor; 2) pacientes con diagnóstico de AE atendidos en la consulta externa, reclutados antes del inicio de cualquier tratamiento; 3) pacientes con diagnóstico de angina inestable o de IAM sin elevación del segmento ST, agrupados como SICA-SEST; 4) pacientes con diagnóstico de IAM-CEST. Todos los diagnósticos se hicieron de acuerdo con las guías norteamericanas actuales.[6]

Se obtuvieron datos antropométricos y demográficos de todos los individuos, incluyendo edad, sexo, índice de masa corporal, tratamiento actual e historia médica. Se excluyeron aquellos pacientes menores de 18 años, con enfermedades infecciosas, autoinmunitarias o neoplásicas, con insuficiencia renal grave (con filtración glomerular < 30 ml/min por 1.73 m^2, estimada por la fórmula de Cockcroft-Gault)[14] o tratados con estatinas, aspirina, antiinflamatorios no esteroideos o esteroides. Se estableció la puntuación GRACE como parámetro de gravedad,[15] y la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI), medida por ecocardiografía, como parámetro de disfunción miocárdica.[16]

Este estudio se realizó de acuerdo con los principios de la Declaración de Helsinki y fue aprobado por la Comisión de Bioética del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez. Todos los participantes firmaron una carta de consentimiento informado antes de la recolección de los datos.

Tabla 1. Datos demográficos y clínicos de los sujetos de estudio

	Dolor torácico n = 10	Angina estable n = 30	SICA-SEST n = 37	IAM-CEST n = 38	p
Edad, años	58 (47-70)	64 (57-70)	62 (53-69)	59 (52-67)	0.647
Hombres, n (%)	2 (20)	16 (53.3)	23 (62.2)*	32 (84.2)*,†,‡	0.002
Factores de riesgo, n (%)					
Hipertensión	6 (60)	20 (66.7)	21 (56.8)	22 (57.9)	0.923
Diabetes	1 (10)	8 (26.7)	15 (40.5)	19 (50)	0.133
Dislipidemia	2 (20)	7 (23.3)	13 (35.1)	11 (29.7)	0.087
IMC	27 (24.5-32.7)	26.6 (24.1-31.2)	27.1 (25.3-30.1)	26 (24.2-28.9)	0.872
Tabaquismo	3 (30)	14 (46.7)	21 (56.7)	26 (72.2)*	0.047
Datos de laboratorio					
Colesterol total, mg/dl	ND	137.5 (114.6-189.9)	144.4 (136.1-175.2)	165.1 (125.1-189.6)	0.608
Colesterol LDL, mg/dl	ND	87.4 (61.0-117.3)	91.5 (78.4-111.3)	108.6 (79.9-133.0)	0.171
Colesterol HDL, mg/dl	ND	43.4 (34.4-50.7)	35.9 (26.2-45.7)	36.4 (32.5-42.1)	0.158
Triglicéridos, mg/dl	ND	105.5 (93.3-157.3)	132.3 (99.2-197.1)	128.4 (100.5-184.2)	0.596
PCR, mg/l	ND	1.9 (1.1-16.6)	5.7 (2.5-14.5)	14.9 (5.8-77.3)†	0.008

*vs. dolor torácico.
†vs. AE.
‡vs. SICA-SEST.
AE: angina estable; HDL: lipoproteínas de alta densidad; IAM-CEST: infarto agudo del miocardio con elevación del segmento ST; IMC: índice de masa corporal; LDL: lipoproteínas de baja densidad; ND: no determinado; PCR: proteína C reactiva; SICA-SEST: síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST.

Ensayos de mediadores en suero

Al reclutamiento se obtuvieron 10 cc de sangre, se centrifugaron a 600 g por 15 minutos a 7 °C y las alícuotas de suero se almacenaron a –76 °C hasta su uso.

Las siguientes determinaciones se hicieron utilizando kits comerciales para Enzime-linked immunosorbent assay (ELISA): ET-1, LTB4, MMP-9, MMP-2 y TIMP-1 (R&D Systems™ Inc., Minneapolis, MN, EE.UU.); RVD1 (Cayman Chemical Company, Ann Arbor, MI, EE.UU.); y LXA4 (Cloud-Clone Corp., Houston, TX, EE.UU.). Para IL-1β, IL-6, IL-8 e IL-10 se usaron kits de inmunoensayos Multiplex (ProcartaPlex® Bender, MedSystems GmbH, Viena, Austria) y se leyeron en un Luminex® MAGPIX (Luminex Corporation, Austin, Texas, EE.UU.) con *software* v4.2 (Luminex® xPonent® for MAGPIX®).

Los datos categóricos se describieron como frecuencias y porcentajes, y las diferencias se probaron por la prueba de ji al cuadrado. Para variables continuas se utilizaron medianas y rangos intercuartilares, y la prueba de Kruskal-Wallis (con corrección *post hoc* de Dunn-Bonferroni) se usó para comparar más de dos grupos, mientras que la comparación entre dos grupos se hizo con la prueba U de Mann-Whitney. Las asociaciones se evaluaron utilizando la correlación de Spearman. Todos los análisis fueron a dos colas y se consideró significativo un valor de $p < 0.05$. Los análisis se hicieron utilizando la versión 13.2.0 del *software* JMP (SAS Institute Inc.).

Resultados

Población de estudio

Se incluyeron en el estudio 115 participantes: 10 con dolor torácico de origen no cardiaco, 30 con AE, 37 con SICA-SEST y 38 con IAM-CEST. Las características clínicas principales se resumen en la Tabla 1. Como se puede observar, se encontraron diferencias significativas entre los grupos en sexo, tabaquismo y proteína C reactiva (PCR). En las comparaciones pareadas, las diferencias significativas encontradas fueron todas relativas a pacientes con IAM-CEST: en sexo y tabaquismo se encontraron con los individuos con dolor torácico, y la PCR fue diferente con respecto a los pacientes con AE.

Concentraciones séricas de mediadores

La Tabla 2 muestra el resumen de los hallazgos en los mediadores séricos. Encontramos diferencias estadísticas entre grupos para todos los mediadores estudiados, a excepción de LTB4 y TIMP-1. Al hacer el análisis por pares, los individuos con dolor torácico tuvieron niveles significativamente mayores de ambos mediadores de resolución (RvD1, LXA4) comparados con los tres grupos de pacientes con enfermedad coronaria, que no tuvieron diferencias entre sí. En sentido opuesto, los individuos con dolor torácico presentaron concentraciones séricas menores de MMP-2, MMP-9, IL-1β, IL-6 e IL-8 que todos los grupos de pacientes. De manera

Tabla 2. Valores de las determinaciones de mediadores en suero

Mediana, RIQ (25-75)	Dolor torácico n = 10	AE n = 30	SICA-SEST n = 37	IAM-CEST n = 38	p
LTB4, pg/ml	1516 (1088-1925)	1698 (1447-2104)	1684 (13234-2028)	1397 (944-1939)	0.4487
RvD1, ng/ml	85.8 (85.7-85.9)	78.3 (77.7-79.2)*	79.2 (78.4-79.8)*	79.1 (78.4-79.9)*	< 0.0001
LXA4, pg/ml	16.7 (13.5-18.4)	8 (7-9)*	7.5 (5.8-8.9)*	8.5 (7.2-9.1)*	0.001
ET1, pg/ml	46.1 (37.1-49.1)	44 (29-63)	62.8 (38.3-84.3)	57.9 (40.3-80.4)	0.02
MMP-2, pg/ml	1593 (1430.7-1842.2)	2486 (2016-2892)*	2474.1 (2010.3-2984.2)*	2427.7 (2056.7-2984.2)*	0.0007
MMP-9, pg/ml	1122 (986.2-1354.7)	4380 (2806-5677)*	4554 (3312.0-5310.1)*	4818.8 (3410.2-5342.9)*	< 0.0001
TIMP-1, pg/ml	488.2 (461.3-561.8)	515 (389-604)	563.0 (422.7-784.4)	548.9 (411.4-647.1)	0.547
IL-1β, pg/ml	0.5 (0.5-0.5)	59 (0.5-114)	114.0 (0.5-242.9)*	97.1 (0.5-418.8)*	0.005
IL6, pg/ml	227.3 (17.3-753.4)	941 (548-1448)	2254.5 (647.3-6241.6)*	4190.3 (1478.5-11700)*†	< 0.0001
IL-8, pg/ml	368.9 (244.8-518.6)	688 (460-1140)	761.5 (583.0-1289.5)*	848.3 (654.3-1586)*	0.013
IL10, pg/ml	122.8 (80.4-353.4)	244 (114-597)	297.1 (173.2-1121.5)	861.9 (273.0-1987.5)*†	0.004

*vs. dolor torácico.
†vs. AE.
AE: angina estable; IAM-CEST: infarto agudo del miocardio con elevación del segmento ST; RIQ: rango intercuartilar; SICA-SEST: síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST.

notable, en todos estos mediadores no hubo diferencias entre los grupos de pacientes, a excepción de la IL-6, para la que encontramos diferencias entre pacientes con IAM-CEST y aquellos con AE. La IL-10 tuvo un comportamiento similar en ese sentido y fue significativamente más alta en los pacientes con IAM-CEST que en aquellos con AE. La IL-10 también se encontró más elevada en los pacientes con IAM-CEST que en los individuos con dolor. En la comparación por pares no se encontraron diferencias en los niveles de ET-1.

Correlaciones entre mediadores

Todas las citocinas, tanto las inflamatorias (IL-1, IL-6, IL-8) como la antiinflamatoria (IL-10), correlacionaron directamente entre ellas, con r de 0.44 a 0.72 y p < 0.0001 para todas las correlaciones. De manera opuesta, todas las citocinas correlacionaron inversamente con los lípidos resolutivos; aquellas con RvD1 no alcanzaron significancia, y aquellas con LXA4 tuvieron r de 0.24 a 0.29 y p < 0.001 en todos los casos. También encontramos correlaciones inversas y significativas de MMP-2 con RvD1 (r = 0.27 y p = 0.003), y de MMP-9 con RvD1 y LXA4 (r = 0.45 y 0.20; p = 0.008 y 0.034, respectivamente). Con respecto a las citocinas, MMP-2 correlacionó directamente con IL-6 (r = 0.30 y p = 0.001) y MMP-9 con IL-1 e IL-6 (r = 0.19 y 0.21; p = 0.04 y 0.03, respectivamente). Ambas metaloproteasas correlacionaron directamente entre sí, con r = 0.26 y p = 0.006. RvD1 y LXA4 también correlacionaron entre ellas de manera directa, con r = 0.20 y p = 0.029).

Correlaciones entre la gravedad de la enfermedad y el daño miocárdico con los mediadores séricos

Las puntuaciones GRACE correlacionaron positivamente con las concentraciones séricas de ET-1, IL-1, IL-6, IL-8 e IL-10 (r = 0.303, 0.311, 0.448, 0.304 y 0.321; p = 0.009, 0.007, < 0.0001, 0.008 y 0.005, respectivamente).

La FEVI correlacionó negativamente con ET-1, IL-6, IL-8 e IL-10 (r = −0.351, −0.430, −0.534 y −0.377; p = 0.036, 0.009, 0.0008 y 0.024, respectivamente).

Discusión

En este estudio transversal y observacional encontramos que las concentraciones séricas de RvD1 y LXA4, mediadores de resolución del proceso inflamatorio, son similares en todos los pacientes (con SICA, con o sin elevación del segmento ST, y con AE), quienes tienen concentraciones significativamente más bajas que las de los individuos con dolor torácico no cardiogénico. Es decir, contrario a lo esperado para un proceso agudo que logra resolverse, nuestros resultados indican que, a pesar de sufrir un daño agudo miocárdico, los pacientes con SICA no elevaron sus

niveles de RvD1 y de LXA4 en circulación. En teoría, ello favorecería la persistencia de la infamación y de los trastornos en la reparación de los tejidos.

La baja concentración de mediadores resolutivos en circulación tiene varias explicaciones posibles. Una de ellas es que dichos mediadores se concentren en los tejidos dañados y su producción no se refleje en la circulación. Compatibles con esta hipótesis son los reportes de niveles circulantes bajos de LXA4 en pacientes con periodontitis agresiva[5] y con enfermedad arterial periférica[17], y a su vez niveles elevados fuera de la circulación, en líquido sinovial de pacientes con AR,[18] en mucosa intestinal de pacientes con colitis ulcerosa en remisión[19] y en adipocitos de pacientes obesos,[20] en donde también se han encontrado RvD1 y RvD2. Opuestos a esta explicación son los reportes en pacientes con Alzheimer, que tienen niveles bajos de LXA4 tanto en circulación como en líquido cefalorraquídeo (LCR),[21] y en pacientes con esclerosis múltiple, en los que se han detectado niveles elevados de NPD1 tanto en suero como en LCR.[22] Una segunda explicación de los niveles bajos de RvD1 y de LXA4 en nuestros pacientes con enfermedades isquémicas coronarias es que son incapaces de producir cantidades suficientes de dichos mediadores, lo que contribuiría a una evolución desfavorable de la enfermedad. No se conocen las razones de esta posible falta de producción de mediadores resolutivos. Aún debe dilucidarse si su origen es secundario, por ejemplo, a la propia cronicidad de la inflamación, o se debe a una deficiencia primaria que impediría la resolución de un proceso inflamatorio agudo, favoreciendo su cronicidad, la disfunción y, eventualmente, también las complicaciones agudas del proceso crónico. Compatibles con ello existen reportes de que niveles altos de RvD2 y Mar1 correlacionan con estabilidad de la placa en ratones *Apoe*$^{-/-}$,[11] y por el contrario, en ratones *Ldlr*$^{-/-}$ las lesiones avanzadas tienen niveles mayores de RvD1 en comparación con aquellas más tempranas. En este mismo estudio se reporta una correlación negativa entre los niveles de RvD1 y la vulnerabilidad de la placa en carótidas humanas.[5]

De manera opuesta, encontramos concentraciones elevadas de citocinas inflamatorias (IL-1, IL-6 y IL-8) en las dos enfermedades isquémicas agudas, al compararlas con individuos con dolor torácico no cardiogénico, lo que sugiere la presencia de un proceso inflamatorio sistémico en plena actividad. La citocina antiinflamatoria IL-10 también se encontró significativamente elevada en pacientes con IAM-CEST en comparación con el grupo de dolor y con los pacientes con AE. La correlación positiva altamente significativa entre las concentraciones de IL-10 y las citocinas proinflamatorias sugiere que la intensidad de la respuesta de regulación es directamente proporcional a la intensidad del estímulo inflamatorio, en contraposición al concepto de que, al encontrarse elevada en los SICA, la IL-10 sería un «lobo con ropajes de oveja».[23] El hallazgo de concentraciones elevadas de MMP en circulación también es compatible con la bien documentada actividad del proceso inflamatorio en los pacientes con enfermedad isquémica coronaria. Ya previamente se ha reportado un vínculo entre la presencia de IL-1β, IL-6 e IL-8 con la actividad de MMP, lo que favorecería la degradación de la matriz extracelular que recubre la placa aterosclerosa.[24-27]

En resumen, las dos primeras fases del proceso inflamatorio se encontraron activas, mas no la tercera (resolución). De hecho, todas las citocinas medidas correlacionaron inversamente con RvD1 y con LXA4, aunque solo con esta última alcanzaron significancia estadística. Las MMP también tuvieron una correlación inversa con RvD1 (MMP-2 y MMP-9) y con LXA4 (MMP-9). Ello significa que, en los casos que estudiamos, los mediadores lipídicos de resolución RvD1 y LXA4, lejos de encontrarse aumentados como se esperaría de una respuesta de retorno a la homeostasis tisular ante un grave reto inflamatorio, se encontraron bajos comparados con sujetos con dolor torácico de origen no cardiogénico. Y más llamativo aún es que dichos mediadores se encontraron más bajos en la medida en que era más intensa la respuesta inflamatoria, a juzgar por los niveles de citocinas.

En ese sentido, los mediadores de resolución mostraron pendientes de correlación positiva con la FEVI y negativa con la puntuación GRACE, sin alcanzar significancia estadística. Por el contrario, las pendientes de la correlación de las citocinas y de ET-1 fueron positivas con las puntuaciones GRACE y negativas con la FEVI; ambas estadísticamente significativas. Hay reportes previos en el mismo sentido. Así, los niveles de IL-1β y de IL-8 se han relacionado con disfunción del ventrículo izquierdo,[28] a la IL-6 se la ha implicado en la patogénesis del SICA por su relación con los niveles de MMP-9 en la placa,[24] y se han reportado niveles más altos de IL-6 en pacientes con SICA comparados con pacientes con AE.[29]

Una fortaleza de este estudio es que las muestras de sangre se obtuvieron antes del inicio de cualquier tratamiento modificador de la respuesta inflamatoria, lo que evita sesgos por el tratamiento. Las limitaciones del estudio incluyen las diferencias de sexo entre

los grupos, lo que podría modificar los resultados. Otro factor confusor podría ser el hecho de que en los pacientes con IAM-CEST se encontró mayor proporción de fumadores que en el resto de los grupos. Hasta donde sabemos, debido a que el estudio de los mediadores resolutivos es muy reciente, los kits de ELISA para medirlos no han sido validados contra el método de referencia que es la cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas.

Conclusiones

En conclusión, la escasa respuesta de resolución en todos los pacientes con SICA estudiados, a pesar de una respuesta inflamatoria intensa, abona en favor de la hipótesis de que estos pacientes tienen una deficiencia que impediría reparar los daños generados por el proceso inflamatorio, y los dejaría vulnerables a la disfunción y a las complicaciones agudas. Es importante probar la veracidad de esta hipótesis, de manera que pudieran plantearse potenciales tratamientos para el manejo de la inflamación cardiovascular crónica.

Financiamiento

Fondos internos del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez.

Conflictos de intereses

Ninguno.

Bibliografía

1. Serhan CN, Brain SD, Buckley CD, Gilroy DW, Haslett C, O'Neill LA, et al. Resolution of inflammation: state of the art, definitions and terms. FASEB J. 2007;21:325-32.
2. Nathan C, Ding A. Nonresolving inflammation. Cell. 2010;140:871-82.
3. Elajami TK, Colas RA, Dalli J, Chiang N, Serhan CN, Welty FK. Specialized proresolving lipid mediators in patients with coronary artery disease and their potential for clot remodeling. FASEB J. 2016;30:2792-801.
4. Sansbury BE, Spite M. Resolution of acute inflammation and the role of resolvins in immunity, thrombosis, and vascular biology. Circ Res. 2016; 119:113-30.
5. Fredman G, Hellmann J, Proto JD, Kuriakose G, Colas RA, Dorweiler B, et al. An imbalance between specialized pro-resolving lipid mediators and pro-inflammatory leukotrienes promotes instability of atherosclerotic plaques. Nat Commun. 2016;7:12859.
6. Cannon CP, Brindis RG, Chaitman BR, Cohen DJ, Cross JT Jr, Drozda JP Jr, et al. American College of Cardiology key data elements and definitions for measuring the clinical management and outcomes of patients with acute coronary syndromes: a report of the American College of Cardiology Task Force on Clinical Data Standards (Acute Coronary Syndromes Writing Committee). J Am Coll Cardiol. 2001;38:2114-30.
7. Libby P, Nahrendorf M, Swirski FK. Leukocytes link local and systemic inflammation in ischemic cardiovascular disease an expanded cardiovascular continuum. J Am Coll Cardiol. 2016;67):1091-103.
8. Libby P. Mechanisms of acute coronary syndromes and their implications for therapy. N Engl J Med. 2013;368:2004-13.
9. Bentzon JF, Otsuka F, Virmani R, Falk E. Mechanisms of plaque formation and rupture. Circ Res. 2014;114:1852-66.
10. Falk E, Nakano M, Bentzon JF, Finn AV, Virmani R. Update on acute coronary syndromes: the pathologists' view. Eur Heart J. 2013;34:719-28.
11. Viola JR, Lemnitzer P, Jansen Y, Csaba G, Winter C, Neideck C, et al. Resolving lipid mediators maresin 1 and resolvin D2 prevent atheroprogression in mice. Circ Res. 2016;119:1030-8.
12. Serhan CN. Novel lipid mediators and resolution mechanisms in acute inflammation: to resolve or not? Am J Pathol. 2010;177:1576-91.
13. Chiang N, Fredman G, Bäckhed F, Oh SF, Vickery T, Schmidt BA, et al. Infection regulates pro-resolving mediators that lower antibiotic requirements. Nature. 2012;484:524-8.
14. Wheeler DC, Becker GJ. Summary of KDIGO guideline. What do we really know about management of blood pressure in patients with chronic kidney disease? Kidney Int. 2013;83:377-83.
15. Alnasser SM, Huang W, Gore JM, Steg PG, Eagle KA, Anderson FA Jr, et al. Late consequences of acute coronary syndromes: Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) follow-up. Am J Med. 2015; 128:766-75.
16. Quiñones MA, Otto CM, Stoddard M, Waggoner A, Zoghbi WA. Recommendations for quantification of Doppler echocardiography: a report from the Doppler Quantification Task Force of the Nomenclature and Standards Committee of the American Society of Echocardiography. J Am Soc Echocardiogr. 2002;15:167-84.
17. Ho KJ, Spite M, Owens CD, Lancero H, Kroemer AH, Pande R, et al. Aspirin-triggered lipoxin and resolvin E1 modulate vascular smooth muscle phenotype and correlate with peripheral atherosclerosis. Am J Pathol. 2010;177:2116-23.
18. Giera M, Ioan-Facsinay A, Toes R, Gao F, Dalli J, Deelder AM, et al. Lipid and lipid mediator profiling of human synovial fluid in rheumatoid arthritis patients by means of LC-MS/MS. Biochim Biophys Acta - Mol Cell Biol Lipids. 2012;1821:1415-24.
19. Vong L, Ferraz JG, Dufton N, Panaccione R, Beck PL, Sherman PM, et al. Up-regulation of annexin-A1 and lipoxin A4 in individuals with ulcerative colitis may promote mucosal homeostasis. PLoS One. 2012;7:e39244.
20. Claria J, Dalli J, Yacoubian S, Gao F, Serhan CN. Resolvin D1 and resolvin D2 govern local inflammatory tone in obese fat. J Immunol. 2012; 189:2597-605.
21. Wang X, Zhu M, Hjorth E, Cortés-Toro V, Eyjolfsdottir H, Graff C, et al. Resolution of inflammation is altered in Alzheimer's disease. Alzheimer's Dement. 2015;11:40-50.e2.
22. Prüss , Rosche B, Sullivan AB, Brommer B, Wengert O, Gronert K, et al. Proresolution lipid mediators in multiple sclerosis - differential, disease severity-dependent synthesis - a clinical pilot trial. PLoS One 2013;8:e55859.
23. Tziakas DN, Chalikias GK, Kaski JC. Anti-inflammatory cytokines: a wolf in sheep's clothing? Am J Med. 2012;125:e19.
24. Shu J, Ren N, Du J-B, Zhang M, Cong H-L, Huang T-G. Increased levels of interleukin-6 and matrix metalloproteinase-9 are of cardiac origin in acute coronary syndrome. Scand Cardiovasc J. 2007;41:149-54.
25. Gough PJ, Gomez IG, Wille PT, Raines EW. Macrophage expression of active MMP-9 induces acute plaque disruption in apoE-deficient mice. J Clin Invest. 2006;116:59-69.
26. Mountain DJH, Singh M, Menon B, Singh K. Interleukin-1 beta increases expression and activity of matrix metalloproteinase-2 in cardiac microvascular endothelial cells: role of PKCalpha/beta1 and MAPKs. Am J Physiol Cell Physiol. 2007;292:C867-75.
27. Derosa G, D'Angelo A, Scalise F, Avanzini MA, Tinelli C, Peros E, et al. Comparison between metalloproteinases-2 and -9 in healthy subjects, diabetics, and subjects with acute coronary syndrome. Heart Vessels. 2007;22:361-70.
28. Zarrouk-Mahjoub S, Zaghdoudi M, Amira Z, Chebi H, Khabouchi N, Finsterer J, et al. Pro- and anti-inflammatory cytokines in post-infarction left ventricular remodeling. Int J Cardiol. 2016;221:632-6.
29. Heinisch RH, Zanetti CR, Comin F, Fernandes JL, Ramires JA, Serrano CV. Serial changes in plasma levels of cytokines in patients with coronary artery disease. Vasc Health Risk Manag. 2005;1:245-50.

Polimorfismos asociados a disfunción endotelial y a un estado protrombótico en jóvenes mexicanos con infarto cerebral

Irma Isordia-Salas,[1] Rosa María Jiménez-Alvarado,[2] Megan Carolina Cerda-Mancillas,[1] José Antonio Alvarado-Moreno,[1] Jesús Hernández-Juárez,[1] David Santiago-Germán,[3] Alfredo Leaños-Miranda[4] y Abraham Majluf-Cruz[1]

[1]Unidad de Investigación Médica en Trombosis, Hemostasia y Aterogénesis, Hospital General Regional No 1. Dr. Carlos Mac Gregor Sánchez Navarro, Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS); [2]Instituto de Seguridad y Servicio Social para los Trabajadores del Estado; [3]Servicio de Urgencias, Hospital General Regional No 1. Dr. Carlos Mac Gregor Sánchez Navarro, IMSS; [4]Unidad de Investigación Médica en Medicina Reproductiva, Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Gineco-Obstetricia No. 4, IMSS. Ciudad de México, México

Resumen

Objetivo: *Examinar la contribución de los polimorfismos G20210A, G1691A y G10976A en los factores de coagulación FII, FV y FVII respectivamente; Glu298Asp y C677T en la óxido nítrico sintasa endotelial y 5,10 metilentetrahidrofolato reductasa, en población joven mexicana con infarto cerebral (IC).* **Método:** *Se incluyeron 224 pacientes ≤ 45 años de edad con diagnóstico de IC y 224 controles pareados por edad y sexo, de 2006 a 2014. Los polimorfismos fueron determinados por la técnica de reacción en cadena de la polimerasa-polimorfismos de longitud de fragmentos de restricción.* **Resultados:** *Identificamos una diferencia significativa en la distribución genotípica de los polimorfismos Glu298Asp (p = 0.001) y C677T (p = 0.01) entre el grupo de pacientes con IC y el control. La distribución genotípica de los polimorfismos FII G20210A, FV G1691A y FVII G10976A fue similar entre ambos grupos. Se identificaron como factores independientes de IC los polimorfismos Glu298Asp y C677T, el tabaquismo, la hipertensión y el antecedente de familiar de enfermedad trombótica.* **Conclusiones:** *Los polimorfismos Glu298Asp y C677T, pero no FII G20210A, FV G1691A y FVII G10976A, se asociaron con IC. Nuestros resultados sugieren que la disfunción endotelial en interacción sinérgica con otros factores de riesgo, como tabaquismo e hipertensión, contribuye al IC en individuos jóvenes.*

PALABRAS CLAVE: *Infarto cerebral, FII. FV. FVII. eNOS. 5,10 MTHFR.*

Abstract

Objective: *To examine the contribution the polymorphisms G20210A, G1691A and G10976A in the coagulation factors FII, FV, FVII, respectively; Glu298Asp and C677T in eNOS and 5,10 MTHFR in young Mexican population with cerebral infarction (CI).* **Methods:** *224 patients ≤ 45 years of age with CI and 224 controls matched by age and gender were recruited from 2006 and 2014. The polymorphisms were determined by polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism.* **Results:** *We identified a significant difference in the genotype distribution of Glu298Asp (p = 0.001) and C677T (p = 0.01) polymorphisms between CI patients and control groups. The genotype distribution in the FII G20210A, FV G1691A and FVII G10976A polymorphisms were similar. There were independent factors for ischemic stroke: Glu298Asp and C677T polymorphisms, smoking; hypertension, and familial history of thrombotic disease.* **Conclusions:** *The Glu298Asp and C677T, but not FII G20210A, FV G1691A and FVII G10976A polymorphisms were associated with CI. Our results suggest that endothelial dysfunction and the synergist interaction with other factors such as smoking and hypertension contribute to CI in young individuals.*

KEY WORDS: *Stroke. FII. FV. FVII. eNOS. 5,10 MTHFR.*

Correspondencia:
Irma Isordia-Salas
E-mail: irmaiso2016@gmail.com

Fecha de recepción: 16-08-2018
Fecha de aceptación: 20-08-2018
DOI: 10.24875/GMM.18004574

Gaceta Med Mex. 2018;154(Suppl 2): S15-S21
Disponible en PubMed
www.gacetamedicademexico.com

Introducción

El infarto cerebral (IC) representa la primera causa de discapacidad y la segunda causa de muerte en el mundo.[1] En nuestro país ocupa la tercera causa de mortalidad,[2] por lo que es un importante problema de salud pública. El IC en individuos con ≤ 45 años se presenta en un 3-5% del total de los casos, en los cuales en más de la mitad no se identifica la etiología.[3] Es una enfermedad multigénica y multicausal. Estudios clínicos y epidemiológicos han demostrado que los factores de riesgo genéticos tienen una participación crucial en el desarrollo de trombosis en pacientes jóvenes.[4] Actualmente se reconocen diversos polimorfismos en genes candidatos que codifican proteínas del sistema hemostático, como los factores de coagulación, y también asociados a disfunción endotelial, que se han propuesto como factores de riesgo para el desarrollo de trombosis.[5]

El polimorfismo G20210A en el gen del factor de la coagulación II (FII), o protrombina, está localizado en el cromosoma 11 y se debe a la sustitución del nucleótido guanina en la posición 20210 por adenina, el cual se ha asociado con un incremento en la generación de protrombina, favoreciendo un estado protrombótico.[6] En 1994, Bertina, et al.[7] describieron una variante en la secuencia del gen del factor de la coagulación V (FV) que consiste en el cambio de una base de guanina por una de adenina en la posición 1691 (G1691A), que se traduce en un cambio del aminoácido arginina por glicina en la posición 506 (denominado FV Leiden), causante de la resistencia de la proteína C activada. Estudios previos han demostrado la asociación del FV Leiden con el riesgo de enfermedad trombótica. También se ha investigado dicha variante como posible factor de riesgo para IC.[8] Previamente, Kumar, et al.[9] demostraron, en un estudio de casos y controles, una asociación entre el polimorfismo G1691A y el incremento en el riesgo para IC.

El gen del FVII, localizado en el cromosoma 13q34, es un factor dependiente de la vitamina K, el cual es esencial para la hemostasia, circula en la sangre en forma de zimógeno y se convierte en una forma activa por FIXa, FXa, FXIIa o la trombina. Se ha descrito que las concentraciones plasmáticas disminuidas de FVII se asocian a trombosis e IC, mientras que otros estudios no han corroborado la presencia del polimorfismo G10976A en la incidencia de trombosis cerebral.[10]

La enzima óxido nítrico sintasa endotelial (eNOS) cataliza la síntesis de óxido nítrico a partir de L-arginina; el óxido nítrico regula el tono vascular y previene la enfermedad aterotrombótica al inhibir la activación leucocitaria y plaquetaria, y la proliferación de células musculares lisas.[11] El cambio de guanina por tinina en la posición 894 en el exón 7 del gen que codifica la enzima eNOS, localizado en el cromosoma 7q35-36, se traduce en la sustitución de glutamina (Glu) por aspargina (Asp) en la posición 298, induciendo disfunción endotelial.[12] Otro polimorfismo relacionado con disfunción endotelial es el C677T en el gen que codifica a la enzima 5,10 metilentetrahidrofolato reductasa (5,10 MTHFR), localizado en el cromosoma 1p36.3, resulta en la sustitución de valina (Val) por alanina (Ala), y es el causante de una reducción en la actividad de la enzima.[13] Dicho polimorfismo se ha identificado como un factor de riesgo para IC.[12]

El objetivo del presente estudio es identificar la asociación y la interacción de los polimorfismos en los factores de coagulación FII G20210A, FV G1691A, FVII G10976A, eNOS G298Asp y 5,10 MTHFR C677T con la presencia de IC en sujetos jóvenes mexicanos.

Método

En el período comprendido de 2006 a 2014 se reclutaron de manera consecutiva 224 pacientes ≤ 45 años con diagnóstico de IC. Dicho diagnóstico se estableció en los pacientes con déficit neurológico focal agudo con duración mayor de 24 horas confirmado por tomografía computarizada o resonancia magnética. Se realizaron también ecocardiograma transtorácico y transesofágico, resonancia magnética cardíaca, angiorresonancia y ultrasonido Doppler carotídeo y vertebral para descartar etiologías embólicas y disección arterial cervical. No se incluyeron pacientes con hemorragia cerebral. Posterior a 12 horas de ayuno se tomaron muestras de sangre periférica para determinar las concentraciones de glucosa, colesterol, triglicéridos y colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad y de baja densidad. Se evaluaron los valores de antitrombina, proteína C y proteína S (Diagnostica Stago), así como de anticoagulante lúpico (test DVV, confirmación DVV; American Diagnostic, USA), así como la resistencia a la proteína C activada (normal > 2.0, Coatest + APC Resistance V-S; Chromogenix, Suecia) y los anticuerpos anticardiolipinas (normal < 10 U; Sanofi Diagnostics Pasteur, Francia).

Los individuos con uno o más marcadores de trombofilia se excluyeron del estudio. El grupo control consistió en 224 sujetos sin antecedentes de enfermedad cerebrovascular. Se registraron la edad, el sexo, el uso de anticonceptivos orales, el antecedente de eventos trombóticos y el uso de drogas. Se indagó acerca de otros factores de riesgo para enfermedad aterotrombótica.

Se incluyeron sujetos con una edad ≤ 45 años para minimizar el efecto a largo plazo de la influencia ambiental sobre la enfermedad. El diagnóstico de hipertensión arterial se consideró en los sujetos que cumplían los criterios de la Sociedad Europea de Cardiología o que recibían tratamiento antihipertensivo. El antecedente familiar de enfermedad cardiovascular se definió como muerte súbita o enfermedad cardiovascular en un familiar de primer grado varón < 55 años o mujer < 65 años. Tabaquismo positivo se consideró en fumadores activos o que lo hubieran suspendido en los últimos 12 meses. Dislipidemia se consideró en caso de colesterol total > 200 mg/dl o tratamiento hipolipidemiante. El diagnóstico de diabetes se estableció en pacientes con glucemia en ayuno > 126 mg/dl o si contaban con el diagnóstico previamente. Los polimorfismos G20210A, G1691A, G10976A, Glu298Asp y C677T de los genes que codifican a FII, FV y FVII, y las enzimas eNOS y 5,10 MTHFR, respectivamente, se determinaron en todos los participantes.

El protocolo de estudio se revisó y aprobó por el Comité de Ética y el Consejo de Investigación Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social conforme a los lineamientos de la Declaración de Helsinki de 1975 de la Asociación Médica Mundial, sobre los Principios Éticos para la Investigación Médica que involucra sujetos humanos, adoptada por la 18.ª Asamblea Médica Mundial en Helsinki (Finlandia) en 1964, modificada en Tokio (Japón) en 1975 y revisada en Fortaleza (Brasil) en 2013. Se obtuvo el consentimiento informado de todos los participantes previo a su inclusión.

Extracción de ácido desoxirribonucleico y genotipificación

El ácido desoxirribonucleico (ADN) genómico se extrajo de muestras de sangre periférica mediante técnicas estandarizadas (QIAamp DNA Blood Mini Kit, Qiagen GmbH, Hilden Alemania).

La amplificación se realizó con 35 ciclos de 1 minuto a 95 °C, 1 minuto a 60 °C y 1 minuto a 72 °C, con una desnaturalización inicial de 5 minutos a 95 °C y una extensión final de 90 segundos a 72 °C. El análisis de polimorfismos de longitud de fragmentos de restricción se realizó con la enzima de restricción Hind III 5 U para el polimorfismo de la protrombina, la Mn1I para el factor de Leiden y la MspI para el polimorfismo del FVII.

El polimorfismo Glu298Asp del gen de la eNOS requirió una desnaturalización a 94 °C por 30 segundos, alineación a 60 °C por 30 segundos y extensión a 72 °C por 30 segundos, por 30 ciclos. Se utilizó la enzima Mbo I y se obtuvieron dos fragmentos de 119 y 87 pb para el alelo Asp298 y de 206 pb para el Glu298.

El polimorfismo C677T del gen de la 5,10 MTHFR ameritó una desnaturalización a 94 °C por 20 segundos, alineación a 62 °C por 20 segundos y extensión a 72 °C por 20 segundos, por 30 ciclos. Se utilizó la enzima Hinf I y se obtuvo una banda de 175 pb para el alelo T y de 198 pb para el alelo C.

Los fragmentos de ADN se separaron por electroforesis en gel de agarosa al 3% (BIO-RAD Laboratories, Hercules, California, EE.UU.) y se visualizaron usando bromuro de etidio. Todas las muestras se procesaron por duplicado.

Análisis estadístico

Las variables continuas se muestran con medias y desviación estándar, y los datos categóricos se expresan con porcentajes. La significancia estadística entre variables continuas se determinó con prueba t de Student. La diferencia entre variables categóricas se evaluó con prueba de ji al cuadrado. Las *odds ratio* ajustadas se calcularon con análisis multivariado de regresión logística para los polimorfismos G20210A, G1691A y G10976A para FII, FV y FVII, respectivamente; Glu298Asp y C677T para eNOS y 5,10 MTHFR, respectivamente; y factores tradicionales de riesgo para IC. Un valor de $p < 0.05$ se consideró estadísticamente significativo. Todos los análisis se realizaron utilizando el programa estadístico SPSS *(Statistical Package for the Social Sciences)* versión 18.

Resultados

Las características generales de los pacientes y de los controles se muestran en la tabla 1. Todos los participantes tenían ancestros mexicanos. La edad de los pacientes con IC era de ≤ 45 años. La media de edad para el grupo de pacientes fue de 33.71 ± 4.6, mientras que en el grupo control fue de 32.2 ± 6.5 años. No hubo diferencia respecto a sexo entre ambos grupos ($p = 0.65$). Debido a que fue un estudio pareado por edad y sexo no encontramos diferencias en dichas variables. Los individuos con IC tuvieron mayor prevalencia de factores tradicionales de riesgo cardiovascular para enfermedad aterotrombótica. Se observó mayor frecuencia de hipertensión en el grupo de pacientes (15.6 vs. 5.3%), tabaquismo (32.1 vs. 18.7%) y antecedente familiar de enfermedad cardiovascular (25.9 vs. 11.2%). No se encontró diferencia significativa entre los grupos en cuanto a dislipidemia ($p = 0.40$) y diabetes ($p = 0.39$).

La tabla 2 muestra la distribución genotípica de los polimorfismos G20210A, G1691A y G10976A de FII,

Tabla 1. Características clínicas y demográficas de los pacientes con infarto cerebral y de los sujetos controles

	Pacientes (n = 224)	Controles (n = 224)	p*
Edad, años (media ± DE)	33.7 ± 4.6	32.2 ± 6.5	NS
Sexo femenino, n (%)	136 (60.7)	136 (60.7)	NS
Sexo masculino, n (%)	88 (39.3)	88 (39.3)	
Diabetes *mellitus*, n (%)	21 (9.4)	16 (7.1)	0.39
Hipertensión, n (%)	35 (15.6)	12 (5.3)	0.001
Tabaquismo activo, n (%)	72 (32.1)	42 (18.7)	0.001
Dislipidemia, n (%)	104 (46.4)	97 (43.3)	0.40
Antecedente familiar de EAT, n (%)	58 (25.9)	25 (11.2)	0.001

DE: desviación estándar; EAT: enfermedad aterotrombótica; NS: no significativa.
*Prueba t de Student para variables continuas, ji al cuadrado o exacta de Fisher para proporciones.

FV y FVII, respectivamente, y Glu298Asp y C677T de eNOS y 5,10 MTHFR, respectivamente, en los grupos de casos y controles.

En la tabla 3 se muestra el análisis multivariado de regresión logística considerando la presencia de IC como variable dependiente. Se identificaron cinco factores de riesgo independientes asociados con IC: los polimorfismos Glu298Asp (p = 0.01) y C677T (p = 0.001), el tabaquismo (p = 0.01), la hipertensión (p = 0.02) y el antecedente familiar de enfermedad trombótica (p = 0.03).

Discusión

El IC constituye una enfermedad compleja y heterogénea, de múltiples etiologías con manifestaciones clínicas relevantes. Mientras los factores de riesgo tradicionales, como diabetes, tabaquismo, hipertensión y dislipidemia, son considerados más importantes que los factores hereditarios, diversos estudios de casos y controles, así como metaanálisis, han demostrado una fuerte contribución de factores y de antecedentes genéticos que influyen en la susceptibilidad a sufrir un IC.[14]

Estudios previos han demostrado que el polimorfismo G20210A de la protrombina se asocia con un incremento en la concentración de la proteína, y se ha descrito una frecuencia del 3-5.2% en población europea.[15] Si bien los estudios han demostrado la asociación de este polimorfismo G20210A como factor de riesgo para trombosis,[16,17] en el presente estudio no identificamos la presencia de esta variante genética en una muestra de 224 jóvenes ≤ 45 años con diagnóstico de IC, ni tampoco en los sujetos que se incluyeron en el grupo control.

Tabla 2. Distribución genotípica y frecuencia alélica de los polimorfismos G20210A, G1691A, G10976A, Glu298Asp y C677T en los genes de FII, FV, FVII, eNOS y 5,10 MTHFR, respectivamente, en 224 pacientes con IC ≤ 45 años y sus controles

Locus	Genotipo	Casos (n = 224)	Controles (n = 224)	p*
	G/G	224 (100.0)	224 (100.0)	NS
G20210A FII	G/A	0 (0.0)	0 (0.0)	
	A/A	0 (0.0)	0 (0.0)	
	G/G	224 (100.0)	224 (100.0)	NS
G1691A FV	G/A	0 (0.0)	0 (0.0)	
	A/A	0 (0.0)	0 (0.0)	
	G/G	182 (81.25)	180 (80.4)	0.58
G10976A FVII	G/A	18 (18.3)	40 (17.8)	
	A/A	1 (0.45)	4 (3.8)	
	Glu/G	118 (52.7)	159 (71.0)	0.001
Glu298Asp eNOS	Glu/Asp	93 (41.5)	58 (25.9)	
	Asp/Asp	13 (5.8)	7 (3.1)	
	C/C	42 (18.7)	74 (33.0)	0.01
C677T 5,10 MTHFR	C/T	135 (60.3)	102 (45.5)	
	T/T	47 (21.0)	48 (21.5)	

FII: factor II o protrombina; FV: factor V o factor V de Leiden; FVII: factor VII; eNOS: enzima óxido nítrico sintasa endotelial; 5,10 MTHFR: 5,10 metilentetrahidrofolato reductasa; NS: no significativa.
*Prueba de ji al cuadrado.

Tabla 3. Análisis multivariado de regresión logística utilizando el infarto cerebral como variable dependiente

Factor de riesgo	OR	IC95%	p*
Glu298Asp	1.6	(1.0-3.9)	0.001
C677T	2.6	(1.2-4.6)	0.01
Hipertensión	2.40	(1.4-4.75)	0.02
Tabaquismo	2.71	(1.1-4.37)	0.01
Antecedente familiar de EAT	1.68	(1.0-2.79)	0.03

EAT: enfermedad aterotrombótica; IC: intervalo de confianza; OR: *odds ratio* ajustada.
*Prueba de ji al cuadrado en regresión logística múltiple.

Nuestros resultados son similares a los reportados por Saadatnia, et al.,[18] quienes no observaron la presencia del alelo A polimórfico en forma heterocigota GA ni homocigota AA en población iraní. Además, They-They, et al.[19] demostraron que el genotipo G20210A no presenta una asociación estadísticamente significativa entre la población estudiada y el grupo control, y Bolaman, et al.[20] reportan en su estudio en población turca que el polimorfismo G20210A no fue identificado.[20] En un estudio similar de casos y

controles con una muestra de 100 pacientes, Lopaciuk, et al.[21] demostraron que dicho polimorfismo no se asocia a IC en sujetos jóvenes en población polaca. En forma contraria, existen reportes de estudios en los cuales se ha demostrado un incremento en el porcentaje obtenido del polimorfismo G20210A en el grupo de pacientes comparados con los controles, como fue descrito por Eterovic, et al.[22] en población croata.

Diversos estudios han demostrado que el polimorfismo G1691A en el FV, también denominado factor V de Leiden, representa un factor de riesgo para trombosis venosa profunda en población latina[23] y para IC en pacientes pediátricos.[24] Sin embargo, la participación de dicho polimorfismo en la enfermedad aterotrombótica en la edad adulta aún es controversial.[25] En este estudio, el polimorfismo G1691A no se presentó en forma heterocigota GA ni homocigota AA en los casos ni en los controles. En forma contraria, Hamedani, et al.[26] demostraron una asociación entre el FV y el IC en sujetos menores de 50 años.

Además, se ha evidenciado que un incremento en la concentración de FVII se asocia con un riesgo mayor para enfermedades aterotrombóticas como el infarto agudo de miocardio y el infarto cerebral.[27] Estudios previos han demostrado que el polimorfismo G10976A es causa de hasta un 50% de la concentración plasmática de FVII[28] y se asocia con una disminución del 20-25% de dicha proteína. En estudios previos, el polimorfismo G10976A del FVII ha sido demostrado como un factor «protector» para el desarrollo de enfermedades aterotrombóticas como el infarto agudo de miocardio y el IC,[29,30] probablemente debido a la baja concentración de FVII circulante. En el presente estudio, el polimorfismo G10976A del FVII no estuvo asociado con el IC. Nuestros resultados son acordes a los publicados por Maguire, et al.[31] en un metaanálisis en el que se incluyeron seis estudios con un total de 1537 casos y 3133 controles, quienes demuestran una fuerte evidencia de que dicho polimorfismo no representa un factor de riesgo para el IC. En el estudio realizado por Haeusler, et al.[32] se evaluó a 29 pacientes jóvenes y se encontró el genotipo GG en un 3.4% y el genotipo AA en un 3.4%, mientras que en el grupo control el porcentaje obtenido fue del 20.2% para el genotipo GA y del 1.8% para el genotipo AA. Los resultados anteriores difieren de lo reportado en el presente estudio, en el cual obtuvimos un 18.30% para el genotipo GG y menos del 1% (0.45%) para el genotipo AA, y para el grupo control los resultados fueron similares, con un 17.8% para los heterocigotos GA y un 1.8% para los sujetos con doble alelo A (AA). Las diferencias poblacionales obtenidas en la distribución de un determinado genotipo podrían ser importantes en la posible influencia de dicho gen en la enfermedad, así como su interacción con los factores de riesgo tradicionales. También demostramos que el polimorfismo G10976A del FVII no se asocia a infarto agudo de miocardio en sujetos jóvenes mexicanos,[33] lo cual se ha descrito en población japonesa,[34] y ello podría confirmar que dicha variante genética favorece el desarrollo de trombosis venosa más que en el territorio arterial.

Como ha sido demostrado por estudios de asociación de genes, diversos polimorfismos son particularmente importantes en la predisposición a sufrir un IC. La identificación de nuevos marcadores genéticos asociados a un incremento en el riesgo de IC es esencial para la predicción del riesgo, la prevención y el tratamiento.[35]

En el presente estudio, el polimorfismo Glu298Asp del gen de la eNOS se asoció con la presencia de IC en sujetos jóvenes $\leq$ 45 años mexicanos (genotipo $p = 0.001$ y frecuencia alélica $p = 0.001$, respectivamente). Nuestros resultados son acordes con los publicados por Saidi, et al.,[36] quienes reportaron que la variación genética Glu298Asp representa un factor independiente para IC. Además, en un metaanálisis que incluyó 6733 casos y 7305 controles se observó una asociación estadísticamente significativa del polimorfismo Glu298Asp con la presencia de IC.[37]

Diversos estudios han demostrado que una deficiencia de óxido nítrico favorece el desarrollo y la progresión del proceso ateroscleroso. Además, el óxido nítrico es un potente vasodilatador y regula la presión arterial y el flujo sanguíneo. También inhibe la adhesión y la agregación plaquetarias, la adhesión leucocitaria y la proliferación y la migración de las células musculares lisas. La deficiencia de óxido nítrico se considera un factor importante para disfunción endotelial.[38]

En años recientes se ha demostrado que la hiperhomocisteinemia se asocia a un incremento en el riesgo de enfermedades trombóticas. La homocisteína es un aminoácido formado durante el metabolismo de la metionina; el incremento en sus concentraciones plasmáticas se ha asociado a disfunción del metabolismo cerebral, y es considerado un factor de riesgo independiente de IC.[39] En el presente estudio, el genotipo homocigoto TT y heterocigoto CT del polimorfismo C677T en el gen de la 5,10 MTHFR se asoció con la presencia de IC en sujetos jóvenes $\leq$ 45 años mexicanos ($p = 0.01$). Nuestros resultados coinciden con los publicados por Jiang, et al.,[40] quienes demostraron una asociación entre el polimorfismo C677T y el IC.[40] En contraste, Ranellou, et al.[41] no observaron diferencia significativa en la frecuencia alélica del polimorfismo C677T en pacientes < 50 años griegos con IC en

comparación con sujetos controles. Además, identificamos un incremento significativo ($p < 0.001$) en las concentraciones séricas de homocisteína posterior a una carga oral de metionina en un grupo de pacientes jóvenes con IC en comparación con sujetos controles. Sin embargo, nuestros resultados son contrarios a los publicados por Li, et al.,[42] quienes demostraron de igual forma una asociación del polimorfismo C677T con un incremento en el riesgo para IC, pero también que dicha variante se asocia con un incremento en la concentración de homocisteína en el mismo grupo de pacientes con una edad promedio de 62 años.

La inconsistencia de los resultados entre los diferentes estudios sugiere que los pacientes con IC poseen un genotipo cerebrovascular complejo. Es necesaria una cuidadosa estratificación etiológica de los pacientes, estudios epidemiológicos en poblaciones con mayor número de pacientes y controles, una detallada evaluación funcional de la variante genética, y la validación de los resultados en diferentes grupos étnicos, para determinar la exacta participación de estos genes en el desarrollo de IC.[43] Como ha sido demostrado por estudios de asociación de genes, diversos polimorfismos son particularmente importantes en la predisposición al IC. La identificación de nuevos marcadores genéticos asociados a un incremento en el riesgo de IC es esencial para la predicción del riesgo, la prevención y el tratamiento.

Existen diversos estudios en los que se demuestra una interacción de diversas variantes genéticas y el IC, como se ha demostrado en un metaanálisis en el que se incluyeron 490 estudios de casos y controles, con 138 592 casos y 159 314 controles. La evidencia del estudio concluyó que los polimorfismos C677T del gen de la metiltetrahidrofolato reductasa (MTHFR), Glu298Asp del gen de la eNOS y el M235T del gen de AGT predisponen al IC.[44] Además, Szolnoki, et al.[45] demostraron que el polimorfismo Glu298AS o Asp298Asp en combinación con MTHFR/C77T o ACE/DD incrementa el riesgo para IC en población caucásica.

Lo anterior confirma que, en una enfermedad multigénica y multifactorial, la interacción de diversas variantes genéticas, así como la presencia de diversos factores de riesgo modificables, pueden conducir a enfermedades trombóticas de tipo arterial en edades tempranas de la vida.

De manera similar a lo descrito en otros estudios en población joven, la hipertensión y el tabaquismo se asociaron con IC, persistiendo como factores de riesgo independientes después del ajuste por otras variables. La diabetes *mellitus* y la dislipidemia no se relacionaron con IC en nuestra población, de modo semejante a lo descrito previamente.[46] En contraste, los estudios realizados en población de mayor edad con IC han encontrado que la diabetes *mellitus* y la dislipidemia son factores de riesgo para IC.[46] Basándonos en estos hechos, consideramos que los factores de riesgo aterotrombótico pueden no tener la misma influencia en el IC en pacientes jóvenes que en los de mayor edad, y que la interacción de esos factores y variantes genéticas específicas difiere para cada grupo de edad.[47]

El IC es una enfermedad con un espectro clínico y etiológico muy heterogéneo, en la cual la prevalencia de factores de riesgo tradicionales, genéticos y ambientales varía de una población a otra, además de tener diferente influencia en las distintas etapas de la vida, lo cual probablemente determine el desarrollo y la edad de presentación del IC, explicando en parte la inconsistencia de los resultados.

Algunas fortalezas del estudio son: 1) los grupos de estudio fueron pareados por edad y sexo; 2) la edad se limitó a $\leq$ 45 años para minimizar el efecto del tiempo de exposición a los factores de riesgo tradicionales; y 3) se analizaron cinco polimorfismos en cinco genes candidatos del sistema hemostático en FII, FV, FVII, eNOS y 5,10 MTHFR en cada individuo. Una limitante es que no se determinó la concentración plasmática de FII, FV y FVII.

En conclusión, los polimorfismos Glu298Asp y C677T, pero no FIIG20210A, FV G1691A y FVII G1097A, se asocian a un incremento en el riesgo de IC en sujetos jóvenes mexicanos. Se identificaron como factores independientes para IC los polimorfismos Glu298Asp y C677T, el tabaquismo, la hipertensión y el antecedente familiar de enfermedad aterotrombótica. Nuestros resultados demuestran que probablemente el mecanismo para IC en individuos jóvenes se deba a disfunción endotelial y a la interacción sinérgica con otros factores de riesgo modificables, como el tabaquismo y la hipertensión. Estos factores quizá contribuyan al IC a edad temprana, mientras que los polimorfismos en FII, FV y FVII probablemente tengan más influencia en la trombosis venosa, como ha sido demostrado en diversas poblaciones.

Agradecimientos

Esta investigación recibió financiamiento del Fondo de Investigación en Salud IMSS (FIS/IMSS/PROT/PRIO/13/023) y del Fondo Sectorial de Investigación

en Salud y Seguridad Social (SS-IMSS-/ISSSTE/CONACYT. No. 261887).

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. American Heart Association. Heart disease and stroke statistics 2009 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Circulation. 2009;119:121-81.
2. Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática. Estadísticas de mortalidad (México). (Consultado el 18/2/2018.) Disponible en: http://www.beta.inegi.org.mx/proyectos/registros/vitales/mortalidad/
3. Putaala J, Metso AJ, Metso TM, Konkola N, Kraemer Y, Haapaniemi E, et al. Analysis of 1008 consecutive patients aged from 15 to 49 with first event ischemic stroke: the Helsinki young stroke registry. Stroke. 2009;40:1195-203.
4. Madonna P, De Stefano V, Coppola A, Cirillo F, Cerbone A, Orefice G, et al. Hiperhomocysteinemia and other inherited prothrombotic conditions in young adults with a history of ischemic stroke. Stroke. 2002;33:51-6.
5. Pruissen DM, Kappelle LJ, Rosendaal FR, Algra A. Genetic association studies in ischaemic stroke: replication failure and prospects. Cerebrovasc Dis. 2009;27:290-4.
6. Jiang B, Ryan KA, Hamedani A, Cheng Y, Sparks MJ, Koontz D, et al. Prothrombin G20210A mutation is associated with young-onset stroke: the genetics of early-onset stroke study and meta-analysis. Stroke. 2014;45:961-7.
7. Bertina RM, Koeleman BPC, Koster T, Rosendaal FR, Dirven RJ, de Ronde H. Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. Nature. 1994;369:64-7.
8. Ridker PM, Hennekenns CH, Lindpainter K, Stamfer MJ, Eisenberg PR. Mutation in gene coding for coagulation factor V and the risk of myocardial infarction, stroke, and venous thrombosis in apparently healthy men. N Engl J Med. 1995;33:912-7.
9. Kumar A, Misra S, Sagar R, Kumar P, Yadav AK, Talwar P, et al. Relationship between factor V Leiden gene variant and risk of ischemic stroke: a case-control study. Ann Indian Acad Neurol. 2017;20:284-8.
10. Evangelista FC, Rios DR, Ribeiro DD, Carvalho MG, Dusse LM, Fernandes AP, et al. Lack of association between potential prothrombotic genetic risk factors and arterial and venous thrombosis. Genet Mol Res. 2015;14:9585-94.
11. Lloyd-Jones DM, Bloch KD. The vascular biology of nitric oxide and its role in atherogenesis. Annu Rev Med. 1996;47:365-75.
12. Marsden PA, Heng HH, Scherer SW, Stewart RJ, Hall AV, Shi XM, et al. Structure and chromosomal localization of the human constitutive endothelial nitric oxide synthase gene. J Biol Chem. 1993;268:17478-88.
13. Frosst P, Blom HJ, Milos R, Goyette P, Sheppard CA, Matthews RG, et al. A candidate genetic risk factor for vascular disease: a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase. Nutr Genet. 1995;10:111-3.
14. You RX, McNeil JJ, O'Malley HM, Davis SM, Thrift AG, Donnan GA. Risk factors for stroke due to cerebral infarction in young adults. Stroke. 1997;28:1913-8.
15. Poort SW, Rosendaal FR, Reitsma PH, Bertina RM. A common genetic variation in the 3' untraslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis. Blood. 1996;88:3698-703.
16. De Stefano V, Chiusolo P, Paciaroni K, Casorelli ID, Rossi E. Prothrombin G20210A mutant genotype is a risk factor for cerebrovascular ischemic disease in young patients. Blood. 1998;91:3562-5.
17. Reuner KH, Ruf A, Grau A, Rickmann H, Stolz E, Jüttler E, et al. Prothrombin gene G20210→A transition is a risk factor for cerebral venous thrombosis. Stroke. 1998;29:1765-9.
18. Saadatnia M, Salehi M, Amini G, Seyyed Agha Miri N. The impact of prothrombin (G20210A) gene mutation on stroke in youths. ARYA Atheroscler. 2012;8:9-11.
19. They-They TP, Battas O, Slassi I, Rafai MA, Katumbay DT, Nadifi S. Prothrombin G20210A and factor V Leiden polymorphisms in stroke. J Mol Neurosci. 2012;46:210-6.
20. Bolaman Z, Ozkul A, Kiylioglu N, Kadikoylu G, Erturk A, Batun S, et al. Hereditary thrombophilic factors in stroke due to cerebral infarct. Am J Med Sci. 2009;337:11-3.
21. Lopaciuk S, Bykowska K, Kwiecinski H, Mickielewicz A, Czlonkowska A, Mendel T, et al. Factor V Leiden, prothrombin gene G20210A variant, and methylenetetrahydrofolate reductase C677T genotype in young adults with ischemic stroke. Clin Appl Thromb Hemost. 2001;7:346-50.
22. Eterović D, Titlić M, Culić V, Zadro R, Primorac D. Lower contribution of factor V Leiden or G202104 mutations to ischemic stroke in patients with clinical risk factors: pair-matched case-control study. Clin Appl Thromb Hemost. 2007;13:188-93.
23. Pestana CI, Torres A, Blanco S, Rojas MJ, Méndez C, López JL, et al. Factor V Leiden and the risk of venous thrombosis, myocardial infarction, and stroke: a case-control study in Venezuela. Genet Test Mol Biomarkers. 2009;13:537-42.
24. Kenet G, Sadetzki S, Murad H, Martinowitz U, Rosenberg N, Gitel S, et al. Factor V Leiden and antiphospholipid antibodies are significant risk factors for ischemic stroke in children. Stroke. 2000;31:1283-8.
25. Voetsch B, Damasceno BP, Camargo EC, Massaro A, Bacheschi LA, Scaff M, et al. Inherited thrombophilia as a risk factor for the development of ischemic stroke in young adults. Thromb Haemost. 2000;83:229-33.
26. Hamedani AG, Cole JW, Mitchell BD, Kittner SJ. Meta-analysis of factor V Leiden and ischemic stroke in young adults: the importance of case ascertainment. Stroke. 2010;41:1599-603.
27. Green F, Kelleher C, Wilkes H, Temple A, Meade T, Humphries S. A common genetic polymorphism associated with lower coagulation factor VII levels in healthy individuals. Arterioscler Thromb. 1991;1:540-6.
28. Turfan M, Poyraz F, Kaymak AÖ, Ergun MA, Tavil Y, Gursel T, et al. Plasma levels and distribution of gene polymorphisms of factor VII in Turkish population. Clin Appl Thromb Hemost. 2014;20:164-8.
29. Wu AH, Tsongalis GJ. Correlation of polymorphism to coagulation and biochemical risk factors for cardiovascular diseases. Am J Cardiol. 2001;87:1361-6.
30. Lane A, Green F, Scarabin PY, Nicaud V, Bara L, Humphries S, et al. Factor VII Arg/Gln353 polymorphism determines factor VII coagulant activity in patients with myocardial infarction (MI) and control subjects in Belfast and in France but is not a strong indicator of MI risk in the ECTIM study. Atherosclerosis. 1996;119:119-27.
31. Maguire JM, Thakkinstian A, Sturm J, Levi C, Lincz L, Parsons M, et al. Polymorphisms in platelet glycoprotein 1b alpha and factor VII and risk of ischemic stroke: a meta-analysis. Stroke. 2008;39:1710-6.
32. Haeusler KG, Herm J, Hoppe B, Kasabov R, Malzahn U, Endres M, et al. Thrombophilia screening in young patients with cryptogenic stroke. Prevalence of gene polymorphisms compared to healthy blood donors and impact on secondary stroke prevention. Hamostaseologie. 2012;32:147-52.
33. Valades-Mejía MG, Domínguez-López ML, Aceves-Chimal JL, Miranda AL, Majluf-Cruz A, Isordia-Salas I. Study of the polymorphism R353Q in the coagulation factor VII gene and the N700S in the thrombospondin-1 gene in young patients with acute myocardial infarction. Cir Cir. 2014;82:595-606.
34. Ogawa M, Abe S, Biro S, Saigo M, Kihara T, Setoyama S, et al. R353Q polymorphism, activated factor VII, and risk of premature myocardial infarction in Japanese men. Circ J. 2004;68:520-5.
35. Miao Y, Liao JK. Potential serum biomarkers in the pathophysiological processes of stroke. Expert Rev Neurother. 2014;14:173-85.
36. Saidi S, Mallat SG, Almawi WY, Mahjoub T. Endothelial nitric oxide synthase Glu298Asp, 4b/a, and -786T>C gene polymorphisms and the risk of ischemic stroke. Acta Neurol Scand. 2010;121:114-9.
37. Kumar A, Misra S, Kumar P, Prasad K, Pandit AK, Chakravarty K, et al. Association between endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms and risk of ischemic stroke: a meta-analysis. Neurol India. 2017;65:22-34.
38. Arnal JF, Dinh-Xuan AT, Pueyo M, Darblade B, Rami J. Endothelium-derived nitric oxide and vascular physiology and pathology. Cell Mol Life Sci. 1999;55:1078-87.
39. Zhao M, Wang X, He M, Qin X, Tang G, Huo Y, et al. Homocysteine and stroke risk: modifying effect of methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism and folic acid intervention. Stroke. 2017;48:1183-90.
40. Jiang S, Li J, Zhang Y, Venners SA, Tang G, Wang Y, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism, hypertension and risk of stroke: a prospective, nested case-control study. Int J Neurosci. 2017;127:253-60.
41. Ranellou K, Paraskeva A, Kyriazopoulos P, Batistatou A, Evangelou A, El-Aly M, et al. Polymorphisms in prothrombotic genes in young stroke patients in Greece: a case-controlled study. Blood Coagul Fibrinolysis. 2015;26:430-5.
42. Li A, Shi Y, Xu L, Zhang Y, Zhao H, Li Q, et al. A possible synergistic effect of MTHFR C677T polymorphism on homocysteine level variations increased risk for ischemic stroke. Medicine (Baltimore). 2017;96:e9300.
43. Maasz A, Melegh B. Three periods of one and a half decade of ischemic stroke susceptibility gene research: lessons we have learned. Genome Med. 2010;2:64.
44. Wei LK, Au A, Menon S, Griffiths LR, Kooi CW, Irene L, et al. Polymorphisms of MTHFR, eNOS, ACE, AGT, ApoE, PON1, PDE4D, and ischemic stroke: meta-analysis. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2017;26:2482-93.
45. Szolnoki Z, Havasi V, Bene J, Komlósi K, Szöke D, Somogyvári F, et al, Endothelial nitric oxide synthase gene interactions and the risk of ischaemic stroke. Acta Neurol Scand. 2005;111:29-33.
46. Putaala J, Metso AJ, Metso TM, Konkola N, Kraemer Y, Haapaniemi E, et al. Analysis of 1,008 consecutive patients aged from 15 to 49 with first event ischemic stroke: the Helsinki young stroke registry. Stroke. 2009;40:1195-203.
47. Flossman E, Schulz UGR, Rothwell PM. Systematic review of methods and results of studies of the genetic epidemiology of ischemic stroke. Stroke. 2004;35:212-27.

Efectos sobre el perfil metabólico, el índice de masa corporal, la composición corporal y la comorbilidad en adolescentes con obesidad mórbida, que han fallado al manejo conservador para bajar de peso, operados de manga gástrica laparoscópica. Reporte del primer grupo de cirugía bariátrica pediátrica en México

Jaime Nieto-Zermeño[1], Ricardo Ordorica Flores[1], Blanca Del Río-Navarro[2], Betzabé Salgado-Arroyo[3] y Jorge Mario Molina-Díaz[4]*

[1]Departamento de Cirugía Pediátrica; [2]Departamento de Inmunología y Alergia; [3]Departamento de Nutrición; [4]Departamento de Endocrinología. Hospital Infantil de México Federico Gómez, Ciudad de México, México

Resumen

Introducción: *La obesidad es una pandemia mundial; 3 de cada 10 adolescentes en México la padecen. En la obesidad mórbida, el manejo conservador es un fracaso y la cirugía bariátrica es el único tratamiento útil. No hay experiencia en México y los reportes internacionales son aislados.* **Método:** *Análisis de las repercusiones metabólicas, efecto sobre la comorbilidad y complicaciones, en adolescentes con obesidad mórbida operados con manga gástrica de 2011 a 2015.* **Resultados:** *De 54 pacientes con obesidad mórbida, 10 cumplieron criterios; 5 varones; edad de 14.3 ± 1.4 años; peso de 117.3 ± 15.2 kg; índice de masa corporal basal de 43.71 ± 4.1; cintura de 130.3 ± 6.8 cm; 8 con dislipidemia; 6 con síndrome metabólico; 5 con esteatosis hepática; 4 con hipertensión; 3 con diabetes tipo 2. Complicaciones: 2 atelectasias, 1 fístula, 1 neumonía, 1 colelitiasis; ninguno con carencia nutricional. Disminución del peso al año del 33% y a los 2 años del 23%. Disminución de la grasa del 22.4%. Aumento de agua corporal del 36.1%. Pérdida del exceso de peso significativa p = 0.001. A los 2 años, remisión de esteatosis grave y de diabetes, el perfil lipídico mejoró, la hipertensión arterial persistió solo en uno.* **Discusión:** *Lo más destacado es la mejoría o curación de la comorbilidad, con curación de la diabetes, la hipertensión y la dislipidemia, que dará mejor pronóstico a estos niños.* **Conclusiones:** *La manga gástrica es útil en adolescentes con obesidad mórbida, con mejoría de la comorbilidad grave. Se requiere un mayor seguimiento.*

PALABRAS CLAVE: *Cirugía bariátrica en niños. Manga gástrica en adolescentes. Repercusiones metabólicas. Comorbilidad en obesidad mórbida.*

Abstract

Introduction: *Obesity is a world pandemic; in Mexico 3 out of 10 adolescents suffer from it. Conservative management of morbid obesity is not effective and bariatric surgery is the only useful therapy. International pediatric bariatric surgery series are scarce and in Mexico there is limited experience.* **Method:** *We analyze the metabolic repercussions, comorbidities and complications in our series of Mexican adolescents with morbid obesity who underwent a gastric sleeve between 2011 and 2015.* **Results:** *54 morbid obese adolescents were included, 10 fulfilled criteria for surgery. 5 were male, mean age 14.3 ± 1.4 years, weight 117.3 ± 15.2 kg, initial body mass index 43.71 ± 4.1, waist 130.3 ± 6.8 cm, 8 dyslipidemia, 6 metabolic syndrome, 5 liver steatosis, 4 hypertension, 3 type-2 diabetes. Complications: 2 atelectasis, 1 fistula, 1 pneumonia, 1 choleli-*

Correspondencia:
*Jaime Nieto-Zermeño
Dr. Márquez, 162
Col. Doctores, Del. Cuauhtémoc
C.P. 06720, Ciudad de México, México
E-mail: drjaimenieto@hotmail.com

Fecha de recepción: 16-08-2018
Fecha de aceptación: 20-08-2018
DOI: 10.24875/GMM.18004573

Gaceta Med Mex. 2018;154(Suppl 2): S22-S29
Disponible en PubMed
www.gacetamedicademexico.com

thiasis; no patient developed nutritional deficits. Weight loss of 33% one-year after surgery and 23% at 2 years. Body fat decreased 22.4% and water content increased 36.1%. Excess weight loss was significant p = 0.001. Two-years after surgery severe steatosis and diabetes had subsided, lipid profile improved and only one patient remained hypertensive. **Discussion:** *Our results demonstrate that all serious comorbidities associated to morbid obesity were improved (diabetes, dyslipidemia and hypertension) and will confer a better prognosis for these children.* **Conclusions:** *Gastric sleeve is useful in morbid obese adolescents. Longer follow-up is needed.*

KEY WORDS: *Bariatric surgery in children. Gastric sleeve in adolescents. Metabolic repercussions. Comorbidity in morbid obesity.*

Introducción

La obesidad afecta a millones de individuos en todo el mundo. Es considerada como una verdadera «pandemia», con múltiple comorbilidad asociada, que pone a prueba a todos los sistemas de salud y reduce las expectativas de vida, particularmente en caso de obesidad mórbida.[1-4]

Desde finales del siglo xx, el predominio más alto del exceso de peso de la niñez se ubicó en Europa Oriental, Oriente Medio y España.[5,6] En los EE.UU., la prevalencia se ha incrementado dramáticamente en adolescentes entre 12 y 19 años. Los datos de la *National Health Examination Survey NHANES* de 2017[7] muestran que la obesidad en este grupo de edad, en 1999, era del 14.8% y aumentó al 20.6%; es decir, uno de cada cinco adolescentes era obeso. Esta situación es conocida y viene siendo analizada desde hace varias décadas.[8,9]

La Organización Mundial de la Salud destaca la importancia del sobrepeso y la obesidad al informar de que en la actualidad hay en el mundo aproximadamente 340 millones de niños y adolescentes en estas condiciones.[10]

En México, la *Encuesta Nacional de Salud y Nutrición* (ENSANUT) del año 2012 reportó un incremento en la prevalencia de sobrepeso y obesidad del 33.2% en el grupo de 12 a 19 años, con mayor afectación del sexo femenino (35.8%); aumento que ha continuado a pesar de los esfuerzos tanto de los profesionales de la salud como de las autoridades y los especialistas en salud pública,[11] ya que en la ENSANUT 2016 MC la prevalencia combinada de sobrepeso y obesidad fue del 36.3%, con un aumento de 1.4 puntos porcentuales en comparación con 2012, y fue mayor en zonas urbanas que en zonas rurales, pero este último incrementó un 2.7% su prevalencia en comparación con 2012.[12]

El riesgo de la obesidad radica en las complicaciones, que incluyen edad ósea aumentada que afecta la talla final adulta, menarca precoz, alteraciones emocionales (depresión, baja autoestima), hiperlipidemia, hipertensión arterial, esteatosis hepática, problemas ortopédicos, aumento del gasto cardiaco, diabetes *mellitus* tipo 2, alteraciones en la función pulmonar como la apnea del sueño, asma, disfunción eréctil, etcétera.[13-20]

La obesidad se acompaña de factores de riesgo cardiovascular o de diabetes *mellitus* tipo 2, que conforman el síndrome metabólico. De acuerdo con la Federación Internacional de Diabetes, en niños y adolescentes, tres o más de cinco criterios establecen el diagnóstico de síndrome metabólico: obesidad abdominal > 90 percentil para su edad y sexo, colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad (HDL) < 45 mg/dl, hipertensión >130/85 mmHg, glucemia ≥ 100 mg/dl, triglicéridos ≥ 150 mg/dl. En el seguimiento de una cohorte de la clínica de obesidad del Hospital Infantil de México Federico Gómez identificamos más de un 20% de adolescentes con los criterios de síndrome metabólico, y en un estudio de nuestro grupo hallamos que de 1880 niños y adolescentes el síndrome metabólico estuvo presente en más del 30%, superior a lo reportado por la Federación Internacional de Diabetes (22%).[21,22]

Es alarmante que los adolescentes obesos permanecerán como tales en la edad adulta hasta en el 77% de los casos, con un riesgo relativo de 4 a 6.5 veces y con una clara reducción de la perspectiva de vida (hasta de 20 años).[22] Esto es de gran relevancia en los pacientes con obesidad mórbida, ya que el tratamiento convencional multidisciplinario ha sido un verdadero fracaso en todo el mundo, con disminución del exceso de peso en cifras tan bajas como el 2-5%, lo que los ubica con un mal pronóstico.[23-25]

El fracaso del tratamiento médico en la obesidad mórbida está documentado desde el trabajo clásico de Anderson en 1994, quien en un estudio aleatorizado con 27 pacientes demostró que ninguno con obesidad mórbida perdió peso con el tratamiento

médico.[26] El Grupo de Estudio de Obesidad de Suecia reportó desde 1988 ninguna respuesta al manejo conservador en 487 pacientes con obesidad mórbida, y en 2017, en el seguimiento de 129 casos por 15 años, solo el 2% lograron bajar temporalmente algo de peso con manejo no quirúrgico, lo que ratifica que hoy en día el manejo multidisciplinario no quirúrgico en la obesidad mórbida no funciona.[27,28]

La cirugía bariátrica es actualmente el único método que permite reducir de manera significativa el exceso de peso en los pacientes con obesidad grave, y dentro de ellos están incluidos los adolescentes con obesidad mórbida tratados con dieta y ejercicio, apoyo psicológico y psiquiátrico, y que no consiguen una reducción significativa del peso excedido, persistiendo la comorbilidad.[29,30]

La cirugía bariátrica en adolescentes ha sido aplicada de manera juiciosa en todo el mundo, pero la experiencia es mucho menor que en adultos, solo de 15 a 20 casos por año.[31] Recientemente se ha creado el Teen LABS *(Teen-Longitudinal Assessment of Bariatric Surgery),* que incluye ocho centros de excelencia en cirugía bariátrica en los EE.UU. y que reportan 242 adolescentes en 4 años, lo que corresponde aproximadamente a ocho casos al año por hospital; esto evidencia que es una cirugía poco frecuente, pero con resultados superiores a lo que se reporta en adultos, porque son individuos con menos años de evolución y por lo tanto con menos deterioro secundario a la comorbilidad y mejor pronóstico.[32]

La gastrectomía en manga es un método restrictivo para tratar la obesidad mórbida. Fue introducido inicialmente como primer paso para la derivación biliopancreática con *switch* duodenal, con el fin de reducir el peso inicial y el riesgo de mortalidad en la cirugía definitiva.[33,34] Posteriormente, los resultados a corto plazo reportaron que la pérdida de peso y la mejoría en la comorbilidad con la gastrectomía en manga eran similares a las obtenidas con procedimientos de dos etapas.[35] Por lo tanto, se considera como una operación única, con relativa simplicidad en la técnica, bajo riesgo de complicaciones y secuelas a largo plazo, en comparación con otros procedimientos más invasivos, y además es el que más reduce el hambre por disminución de la grelina.[36]

A pesar de que se cuenta con algunos estudios pequeños que han demostrado resultados alentadores en términos de pérdida de peso y resolución de la comorbilidad en comparación con otros procedimientos definitivos, no se dispone de ningún seguimiento a largo plazo.[36,37]

El objetivo de este estudio fue evaluar la seguridad y la eficacia de la gastrectomia vertical laparoscópica en manga sobre la pérdida de peso, el perfil metabólico, la comorbilidad y los cambios en la composición corporal en adolescentes con obesidad mórbida.

Método

Diseño del estudio y lugar

Es un estudio cuasi experimental en adolescentes con obesidad grave que fueron sometidos a cirugía bariátrica mediante gastrectomia laparoscópica en manga en el Hospital Infantil de México Federico Gómez, del periodo de agosto de 2011 a febrero de 2015. Los pacientes fueron monitoreados después de la operación por el cirujano pediatra, el nutriólogo, el endocrinólogo pediatra, el médico en rehabilitación y el psicólogo, de acuerdo con las necesidades de cada paciente.

Participantes

Todos los adolescentes de este estudio cumplieron criterios para cirugía bariátrica de acuerdo con las guías de la American Society for Metabolic and Bariatric Surgery.[38] Es decir, menores de 18 años con índice de masa corporal (IMC) ≥ 35 kg/m^2 con comorbilidad mayor (diabetes *mellitus* tipo 2, apnea obstructiva del sueño moderada a grave, pseudotumor *cerebri,* esteatosis hepática grave) o IMC > 40 kg/m^2 con o sin comorbilidad (hipertensión arterial sistémica, resistencia a la insulina, síndrome metabólico, intolerancia a los hidratos de carbono o glucosa de ayuno alterada, dislipidemia); así como con la *Norma Oficial Mexicano (NOM) para el Tratamiento Integral del Sobrepeso y la Obesidad,* y la *Guía de Práctica Clínica: Tratamiento Quirúrgico del Adolescente con Obesidad Mórbida*.[39,40]

Los pacientes candidatos a cirugía fueron sometidos a un tratamiento multidisciplinario integral durante 1 año, teniendo evaluaciones psicológicas periódicas. Igualmente, todos recibieron la misma guía dietética, que consistía en bioequivalencias de conformidad con las normas establecidas (NOM-043-SSA2-2005, NOM-008-SSA2-1993 y NOM-015-SSA2-1994). La distribución de nutrientes para el conjunto de la dieta era de 15% de proteína, 30% de grasa y 55% de hidratos de carbono. En quienes se documentó fracaso del tratamiento médico (no lograr una reducción del

10% del peso basal) durante al menos 6 meses controlados por un equipo multidisciplinario, presencia de un cuidador dedicado en la familia, evaluación psicológica, conductual, cognitiva, emocional y psicosocial, fueron considerados para incluirse en el grupo de cirugía bariátrica.[41,42]

Recolección de los datos

Los datos extraídos para este estudio fueron edad, sexo, peso, talla, IMC, complicaciones transoperatorias y posoperatorias, circunferencia de cintura a los 12 y 24 meses posterior a la cirugía, y porcentaje de masa grasa y agua antes de la cirugía y a los 24 meses de esta. Las determinaciones séricas del perfil metabólico se midieron antes de la cirugía y a los 2 años. Este estudio fue aprobado por el comité de ética y de investigación del Hospital Infantil de México Federico Gómez (Protocolo-HIM/2011/022) y contó con Fondos Federales para su realización.

La obesidad fue definida como un IMC ≥ 95 percentil para la edad y el sexo de las gráficas de los Centers for Disease Control and Prevention (CDC), y la obesidad grave como un IMC ≥ 120% del percentil 95 o ≥ 35 kg/m^2. El exceso de peso fue calculado como la cantidad excedente del IMC que tuvo el niño por arriba del 85 percentil del IMC, porque este es el punto de corte que lo define como sobrepeso.[40] El porcentaje de pérdida del exceso de peso fue considerado con la siguiente formula: (IMC inicial – IMC final/IMC inicial) × 100.[43]

La talla se midió con un estadiómetro de piso (Seca 206, Seca gmbh, Hamburg, Germany). El IMC se calculó como el peso en kilogramos divido por la talla en metros al cuadrado, y se convirtió en las puntuaciones de desviaciones estándar de la graficas de los CDC para edad y sexo. La circunferencia de la cintura se obtuvo con una cinta métrica flexible Seca®, en un punto intermedio entre el borde inferior de la última costilla y la cresta iliaca en espiración profunda. En la consulta previa a la cirugía y a los 2 años de realizarla se midieron la glucosa sérica, la insulina, el colesterol total, el colesterol HDL, el colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad (LDL), los triglicéridos, las transaminasas (aspartato transaminasa [AST] y alanina-aminotransferasa [ALT]) y la hemoglobina glucosilada (HbA1c) en una muestra de sangre venosa tras un ayuno de 12 horas. El porcentaje de la grasa corporal y de agua libre se determinó por impedancia eléctrica con un analizador de bioimpedancia (Modelo 1500 MMD; Bodystat Ltd.).

Definición de comorbilidad y de remisión de la comorbilidad

La presión arterial fue medida en todas las visitas usando un esfigmomanómetro con un brazalete del tamaño apropiado. La hipertensión arterial se definió como una presión sistólica o diastólica por arriba del 95 percentil para el sexo, la edad y la talla, medida en tres o más visitas. La prehipertensión arterial se definió como una presión sistólica o diastólica entre los percentiles 90 y 95. Todo lo anterior acorde con el cuarto reporte en la evaluación, el diagnóstico y el tratamiento de la presión arterial elevada del niño y el adolescente.[44] La dislipidemia fue establecida por los lineamientos del informe del panel de expertos sobre las directrices para la reducción de riesgo y salud cardiovascular en niños y adolescentes.[45] La diabetes y la prediabetes se diagnosticaron según los criterios de la American Diabetes Association.[46] El síndrome metabólico fue establecido mediante los criterios de la Federación Internacional de Diabetes.[47]

El diagnóstico de enfermedad de hígado graso no alcohólica fue realizado con la clasificación de Tominaga, de acuerdo con la ecogenicidad hepática, en tres estadios: a) leve, con mínimo aumento difuso de la ecogenicidad hepática, aspecto normal del diafragma y de los vasos intrahepáticos; b) moderada: aumento leve y difuso de la ecogenicidad hepática con ligera disminución de los vasos intrahepáticos y del diafragma; y c) grave: aumento de la ecogenicidad, pobre penetración del segmento posterior del lóbulo hepático derecho y pobre o nula identificación de los vasos hepáticos y del diafragma.[48]

La resolución de la comorbilidad fue evaluada por la clínica y bioquímicamente en cada vista de seguimiento. La glucosa sérica, el perfil de lípidos en ayuno de 12 horas y la HbA1c se repitieron en todos los pacientes. La remisión de la diabetes *mellitus* tipo 2 fue definida como una glucosa plasmática en ayuno de manera sostenida por debajo de 126 mg/dl o 7.0 mmol/l, con HbA1c < 6.5% sin insulina ni hipoglucemiantes orales. Para la dislipidemia se consideraron unos valores de colesterol LDL < 100 mg/dl o < 2.8 mmol/l, y de colesterol HDL > 40 mg/dl o 1.2 mmol/l. La remisión de la hipertrigliceridemia fue documentada con valores de triglicéridos dentro de rango normal para la edad y el sexo: < 88 mg/dl o < 1.0 mmol/l.[27]

Procedimiento quirúrgico

La técnica quirúrgica realizada fue la gastrectomía en manga por vía laparoscópica, colocando cuatro o

cinco trocares de acuerdo con las necesidades, a 8-10 cm del reborde costal. Para el acceso inicial se utilizaron aguja de Veres y trocares Endopath Xcel con tecnología Optiview Ethicon. Se siguieron los pasos establecidos en la técnica[49] y utilizando como férula una sonda de calibre 42F se realizó la gastrectomía vertical utilizando grapadoras lineales cortantes Endo-GIA 60 mm (Covidien, New Haven, CT, EE.UU.), iniciando por seguridad con dos cartuchos verdes y continuando con los restantes azules. La línea de grapas fue reforzada con un sujete continuo anclado con sutura de nailon de dos ceros. Se colocó un drenaje de succión cerrada de 10F cerca de la línea de corte. Se mantuvo ayuno absoluto de 3 días, después de los cuales se inició la tolerancia oral con líquido coloreado (Gatorate® Azul), y en caso de duda se realizó un estudio radiológico con medio de contraste hidrosoluble; cuando se verificó buen paso y sin fuga ni filtraciones, se inició la vía oral con líquidos. La dieta blanda fue iniciada al cuarto a sexto día posquirúrgico.

Análisis estadístico

Se usó la prueba de Kolmogórov-Smirnov para verificar la distribución normal de las variables como edad, peso, talla, circunferencia de cintura, IMC y composición corporal. Las variables continuas se presentan en medias y desviaciones estándar. Las proporciones fueron comparadas con la prueba exacta de Fisher. Los cambios entre antes y después de la cirugía en las mediciones de peso y de composición fueron comparados usando una prueba *t* pareada, y para las variables continuas no relacionadas se usó una prueba *t* de Student para muestras independientes. La prueba *d* de Cohen fue usada para estimar el tamaño del efecto.

Se utilizó el paquete estadístico IBM SPSS versión 21 (IBM Corp., Armonk, NY, EE.UU.) para el análisis de los datos. Se consideró estadísticamente significativa una $p < 0.05$.

Resultados

De una cohorte de 54 pacientes de la clínica de obesidad mórbida del Hospital Infantil de México Federico Gómez fueron operados 13 pacientes, pero solo 10 adolescentes cumplieron con 2 años posquirúrgicos y fueron incluidos en este estudio. El 50% eran de sexo femenino, la media de edad era de 14.3 ± 1.4 años, el peso de 117.3 ± 15.2 kg, la talla de 162.6 ± 5.7cm, el IMC basal de 43.71 ± 4.1 kg/m^2, y la circunferencia de cintura de 130.3 ± 6.8 cm. La presión arterial sistólica tuvo una media de 115 ± 12.07 mm/Hg, y la presión arterial diastólica de 74.3 ± 8.5 mm/Hg (Tabla 1).

Tabla 1. Características antropométricas, parámetros bioquímicos y comorbilidad

Variable	Preoperatorios	Posoperatorios	
		1.er año	2.º año
N = 10			
Edad (años)	14.3 ± 1.41		
Peso (kg)	117.3 ± 15.2	92.01 ± 12.9	92.9 ± 11.4
Talla (cm)	162.6 ± 5.7	162.6 ± 5.7	165.6 ± 6.7
IMC (kg/m^2)	44.41 ± 5.13	33. 25 ± 3.3	34.0 ± 3.5
Circunferencia de cintura (cm)	130.3 ± 6.8	106.5 ± 10.1	109.3 ± 9.1
PAS (mm/Hg)	115.0 ± 12.0		111.3 ±11.2
PAD (mm/Hg)	74.3 ± 8.5		68.5 ± 8.5
Colesterol total (mg/dl)	172.3 ± 16.5		152.5 ± 21.9
Colesterol HDL (mg/dl)	38.9 ± 6.2		50.2 ± 12.9
Colesterol LDL (mg/dl)	102.6 ± 13.8		88.0 ± 22.1
Triglicéridos (mg/dl)	163.0 ± 64.26		85.8 ± 30.6
Glucosa (mg/dl)	96.7 ± 14.3		76.3 ± 6.78
Insulina (µUI/ml)	32.2 ± 13.3		8.17 ± 2.83
HOMA-IR	7.97 ± 4.0		1.52 ± 0.61
HbA1c (%)	6.25 ± 0.7		5.40 ± 0.7
AST (UI/l)	43.75 ± 14.5		26.5 ± 16.3
ALT (UI/l)	65.6 ± 22.9		43.6 ± 4.3

Datos expresados en media y desviación estándar.
ALT: alanina-aminotransferasa; AST: aspartato transaminasa; HbA1c: hemoglobina glucosilada; HDL: lipoproteínas de alta densidad; HOMA-IR: Homeostasis Model Assessment Insulin Resistence; IMC: índice de masa corporal; LDL: lipoproteínas de baja densidad; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica.

Como comorbilidad asociada a la obesidad en el preoperativo, el 80% presentaban dislipidemia (hipertrigliceridemia), el 60% síndrome metabólico, el 50% esteatosis hepática grave, el 40% hipertensión arterial y el 30% diabetes *mellitus* tipo 2. No hubo complicaciones en el periodo intraoperatorio. En el posoperatorio temprano (dentro de los primeros 30 días después de la cirugía) se reportó fístula de la gastrectomía en un paciente (que se resolvió con manejo conservador), atelectasia en dos pacientes y neumonía en un paciente. Durante el segundo año de seguimiento, uno presentó colelitiasis que requirió colecistectomía. Ninguno desarrolló deficiencias carenciales de vitaminas o minerales, ya que se llevó un estricto control de la alimentación y suplementación con multivitamínicos.

Tabla 2. Cambios en el peso y en la composición corporal desde el preoperatorio, a 1 y 2 años de seguimiento

	Basal	Primer año			Segundo año			Tamaño del efecto (*d* de Cohen)	p
		Seguimiento		Cambio	Seguimiento		Cambio		
		(media y DE)	(unidades absolutas)	(% de pérdida)	(media y DE)	(unidades absolutas)	(% de pérdida)		
IMC (kg/m^2)	44.4 ± 5.1	33.25 ± 3.3	11.15 ±1-6	25.11 ± 1.5	34.07 ± 3.5	10.33 ± 1.6	23.2 ± 1.9	2.15	< 0.001*
IMC (z *score*)	2.7 ± 0.3	1.81 ± 5	0.88 ± 0.4	0.32 ± 0.12	1.9 ± 0.4	0.80 ± 0.2	0.30 ± 0.18	1.36	< 0.001
Peso (kg)	117.3 ± 15.2	92.0 ± 12.9	25.3 ± 9.8	21.56 ± 7.2	92.9 ± 11.4	24.4 ± 8.0	20.7 ± 7.5	2.25	< 0.001
Circunferencia cintura (cm)	130.3 ± 6.8	106.5 ± 10.1	23.8 ± 4.7	18.26 ± 56.5	109.3 ± 9.1	20.8 ± 3.7	15.7 ± 3.6	1.8	< 0.001
Agua corporal (%)	27.7 ± 3.3				37.7 ± 5.7	10.0 ± 2.4	36.1 ± 3.0	2.1	< 0.001
Grasa corporal (%)	62.5 ± 3.3				48.4 ± 6.7		22.4 ± 2.2	2.3	< 0.001

* d de Cohen basal y 2 años.
DE: desviación estándar; IMC: índice de masa corporal.

El seguimiento del peso y la medición de la composición corporal se realizaron en todos los pacientes de manera basal y a los 2 años de seguimiento. Se midieron el porcentaje de grasa y el porcentaje de agua. Los datos basales, al año y al segundo año se muestran en la Tabla 2. La disminución del peso al primer y al segundo año fue del 33% y el 23%, respectivamente. La disminución del porcentaje de masa grasa fue del 22.4% y el aumento del porcentaje de agua fue del 36.1%. Al estratificar por sexos, no hubo diferencia estadísticamente significativa en el sexo masculino (p = 0.06) (Figura 1).

Dos pacientes (20%) permanecieron en obesidad grave a los 2 años de postoperatorio; sin embargo, el IMC estaba por arriba de 45 kg/m^2 y posterior a la cirugía en 37 y 35.6 kg/m^2, por lo que la disminución del porcentaje de grasa y el aumento del porcentaje de agua fueron muy importantes. El porcentaje de pérdida del exceso de peso fue estadísticamente significativo (p = 0.001 (Figura 2).

En cuanto a la comorbilidad, a los 24 meses se observó remisión completa de la esteatosis grave por ultrasonido, con disminución de la AST a 25.6 ± 16.3 y una ALT de 43.6 ± 4.3 UI/l, control de la diabetes *mellitus* tipo 2 con suspensión del tratamiento con insulina o metformina, documentándose una HbA1c de 5.43 ± 0.17%, y mejora del perfil lipídico, así como de los índices de resistencia a la insulina a través del HOMA-IR, con una media de 1.52 ± 0.61, revirtiendo la dislipidemia y el síndrome metabólico en todos los casos. La hipertensión arterial persistió en un paciente, pero se documentó disminución de la dosis y del número de fármacos antihipertensivos.

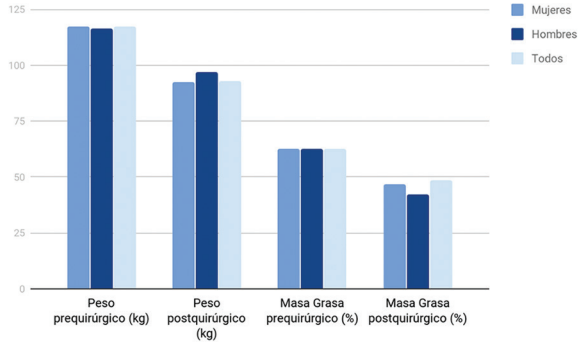

Figura 1. *Cambios en el peso y la masa grasa a los 2 años posquirúrgicos.*

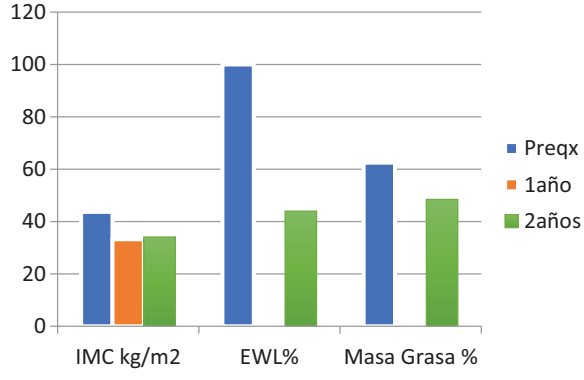

Figura 2. *Cambios en el índice de masa corporal y en el porcentaje de exceso de peso a 1 y 2 años de seguimiento. EWL: pérdida de exceso de peso; IMC: índice de masa corporal; Preqx: prequirúrgico.*

Discusión

La obesidad y sus efectos en la salud son la mayor preocupación para los adolescentes hoy en día. La prevalencia de obesidad en los EE.UU. en el grupo de 12-19 años incrementó del 11% en 1988 al 20% en

2012.[50] En México se ha observado un incremento similar, del 33.2% en 2012 al 36.3% en 2016.[12]

En recientes años ha aumentado el uso de la gastrectomía laparoscópica en manga como tratamiento de la obesidad mórbida, pero la experiencia es limitada en Latinoamérica.[31] A diferencia de lo que ocurre con el tratamiento quirúrgico para el control de la obesidad grave en las personas adultas (sobre el que hay abundante información), en la adolescencia no se ha publicado ningún estudio aleatorizado y controlado, por lo que la información disponible con respecto a los efectos del tratamiento quirúrgico sobre el desarrollo, los aspectos psicológicos y su potencial repercusión sobre el metabolismo es escasa. Por estos motivos, el tratamiento quirúrgico para la obesidad grave en adolescentes debe ser considerado con cautela y después de una evaluación exhaustiva por un equipo multidisciplinario experimentado.

Como se aprecia en nuestros resultados, todos los pacientes mostraron una pérdida de peso inicial, pero a los 2 años de seguimiento se muestra un estancamiento, aunque con mejoría o remisión de la comorbilidad, como ha sido reportado también por otros autores.[31,32] El cambio en la composición corporal de estos pacientes es evidente, por lo que el incremento en el porcentaje de agua corporal, la disminución de masa grasa y el aumento de la masa muscular pudieran ser la explicación del IMC en rangos no deseables, pero con cambios importantes en el perfil metabólico. Los tres pacientes con diabetes tipo 2 presentaron curación completa, dejando de requerir insulina o metformina, aunque la pérdida de peso no fue la esperada. Es notable también la remisión de la esteatosis hepática y la mejoría de las determinaciones de laboratorio relacionadas con la hepatopatía. La hipertensión arterial desapareció en tres de cuatro, y en uno mejoró, aunque persistió requiriendo menos medicamentos para su control.

Conclusiones

El tratamiento quirúrgico de la obesidad mórbida en el adolescente es aceptado y realizado en la mayoría de los hospitales americanos y europeos, y es el único método que permite el descenso de peso a largo plazo, mejorando las enfermedades asociadas, la calidad de vida y la autoestima del paciente. En nuestro estudio se observa una pérdida de peso importante, así como un cambio en la composición corporal, pero hay que recalcar la remisión de la comorbilidad, que es el principal factor de riesgo a largo plazo. Sin embargo, es necesario estudios con mayor número de pacientes para poder identificar factores asociados a la pérdida de peso, cambios en el perfil metabólico y cambios en la composición corporal.

Bibliografía

1. Hedley A. Prevalence of overweight and obesity among US children, adolescents, and adults. JAMA. 2004;291:2847-50.
2. Treadwell J. Meta-analysis of bariatric surgery for pediatric obesity. Ann Surg. 2008;248:763-76.
3. Teen-LABS Study. Cardiovascular risk factors in severely obese adolescents. JAMA Pediatrics. 2015;169:438-44.
4. Fontaine K, Redden D, Wang C, Westfall A, Allison D. Years of life lost due to obesity. JAMA. 2003;289:187-93.
5. Kelishadi R. Childhood overweight, obesity, and the metabolic syndrome in developing countries. Epidemiol Rev. 2007;29:62-76.
6. Sánchez J, Jiménez J, Fernández F, Sánchez M. Prevalence of child and youth obesity in Spain in 2012. Rev Esp Cardiol. 2013;5:371-6.
7. Centers for Disease Control and Prevention. Available at: ww.cdc.gov/growthcharts. Accessed July 28, 2007
8. Jolliffe D. Extent of overweight among US children and adolescents from 1971 to 2000. Int J Obes Relat Metab Disord. 2004;28:4-9.
9. Flegal KM, Carroll MD, Ogden CL, Johnson CL. Prevalence and trend in overweight among US children and adolescents, 1999-2000. JAMA. 2002;288:1723-7.
10. WHO Multicentre Growth Reference Study Group. WHO Child Growth Standards: length/height-for-age, weight-for-age, weight-forlength, weight-for-height and body mass index-for-age: methods and development. Geneva: World Health Organization, 2006.
11. Gutiérrez J, Rivero D, Shama L, Villalpando S, Franco A, Cuevas L, et al. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012. Resultados nacionales. 2.ª ed. Cuernavaca, México: Instituto Nacional de Salud Pública; 2013.
12. Hernández M. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de Medio Camino 2016: Resultados ponderados. [Presentación] Instituto Nacional de Salud Pública; 14 de diciembre 2016.
13. WHO Multicentre Growth Reference Study Group. WHO: https://www.who.int/childgrowth/standards/en/Sep 9, 2011.
14. Kimm Y, Obarzanek E. Childhood obesity: a new pandemic of the new millennium. Pediatrics. 2002;110:1003-7.
15. Fagot A. Emergency type 2 diabetes mellitus in children: epidemiologic evidence. Pediatr Endocrinol Metabol. 2000;13(Supl 6):1388-405.
16. Strauss-R. Childhood obesity. Pediatr Clin North Am. 2002;49:175-200.
17. Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, Forsen B, Lahi K, Nissen M, et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with metabolic syndrome. Diabetes Care. 2001;24:683-9.
18. Freedman D, Dietz W, Srinivasan S, Berenson G. The relation of overweight to cardiovascular risk factors among children and adolescents: the Bogalusa Heart Study. Pediatrics. 1999;103:1175-82.
19. Teen-LABS Study. Cardiovascular risk factors in severely obese adolescents. JAMA Pediatrics. 2015;169:438-44.
20. Trujillo Palma LE. Síndrome metabólico en pacientes obesos asmáticos y no asmáticos antes y después de orientación nutricional, orientación física y psicoterapia. Tesis de especialidad de Alergia e Inmunología de la Universidad Autónoma de México; 2007. p. 1-60.
21. Del Río-Navarro BE, Velázquez-Monroy O, Lara-Esqueda A, Violante-Ortiz, R, Fanghanel G, Pérez-Sánchez L, et al. Obesity and metabolic risks in children. Arch Med Res. 2008;39:215-21.
22. Hedley AA. Prevalence of overweight and obesity among US children, adolescents, and adults. JAMA. 2004;291:2847-50.
23. Danielsson P, Kowalski J, Ekblom Ö, Marcus C. Response of severely obese children and adolescents to behavioral treatment. Arch Pediatr Adolesc Med. 2012;166:1103-8.
24. Browne AF, Inge T. How young for bariatric surgery in children? Seminars Ped Surg. 2009;18:176-85.
25. Vannucci A, Wilfley DE. Behavioral interventions and cardiovascular risk in obese youth: current findings and future directions. Curr Cardiovasc Risk Rep. 2012;6:567-78.
26. AndersonT, Backer OG, Stokholm KH, Quaade F. Randomized trial of diet and gastroplasty compared with diet alone in morbid obesity. N Engl J Med. 1984;310:352-6.
27. Karlsson J, Sjöström L, Sullivan M. Swedish Obese Subjects (SOS). An intervention study of obesity, two years follow up of Health-Related Quantity of Life (HRQL) and eating behavior after gastric surgery for severe obesity. Int J Obes. 1988;22:113-26.
28. Sjöström L, Narbro K, Sjöström D, Karason K, Larsson B, Wedel H, et al.; Swedish Obese Subjects Study. Effects of bariatric surgery on mortality in Swedish Obese Subjects. N Engl J Med. 2007;357:741-52.

29. Carbajo A, Vázquez R, Aparicio R, Luque de León E, Jiménez J, Ortiz J, et al. 12-year old adolescent with super morbid obesity, treated with laparoscopic one anastomosis gastric bypass (LOAGB/BAGUA): a case report after 5-year follow-up. Nutrición Hospitalaria. 2015;31:2327-32.
30. Inge T, Zeller M, Jenkins T, Helmrath M, Brandt M, Michalsky M, et al.; Teen-LABS Consortium. Perioperative outcomes of adolescents undergoing bariatric surgery: the Teen-Longitudinal Assessment of Bariatric Surgery (Teen-LABS) study. JAMA Pediatr. 2014;168:47-53.
31. Teeple EA, Teich S, Schuster DP, Michalsky MP. Early metabolic improvement following bariatric surgery in morbidly obese adolescents. Pediatr Blood Cancer. 2012;58:112-6.
32. Inge T, Courcoulas P, Jenkins M, Michalsky P, Helmrath A, Brandt L, et al.; the Teen-LABS Consortium. Weight loss and health status 3 years after bariatric surgery in adolescents. N Engl J Med. 2016;374:113-23.
33. Cottam E. Laparoscopic sleeve gastrectomy as an initial weight loss procedure for high-risk patients with morbid obesity. Surg Endosc. 2006:20:859-63.
34. Cagner M, Boza C. Laparoscopic duodenal switch for morbid obesity. Expert Rev Med Devices. 2006;3:105-12.
35. Mon Han S, Kim H. Results of laparoscopy sleeve gastrectomy (LSG) at 1 year in morbidly obese Korean patients. Obes Surg. 2005;15:1469-75.
36. Felberbauer F, Langer F, Shakeri-Manesch S. Laparoscopic sleeve gastrectomy as an isolated bariatric procedure: intermediate-term results from a large series in three Austrian centers. Obes Surg. 2008;18:814-8.
37. Sánchez R, Masdevall C, Baltasar A, Martínez C, García R. Short-and mid-term outcomes of sleeve gastrectomy for morbid obesity: the experience of the Spanish National Registry. Obes Surg. 2009;19:1203-10.
38. Michalsky M, Reichard K, Inge T, Pratt J, Lenders C. ASMBS guidelines. ASMBS pediatric committee best practice guidelines. Surg Obes Relat Dis. 2012;8:1-7.
39. Daniels S, Arnett D, Eckel R. Overweight in children and adolescents: pathophysiology, consequences, prevention, and treatment. Circulation. 2005;111:1999-2012.
40. McGill H, McMahan C, Herderick E, Malcom G, Tracy R, Strong J. Origin of atherosclerosis in childhood and adolescence. Am J Clin Nutr. 2000;72:1307-15.
38. Must A, Jaques P, Dallal G, Bajema C, Dietz W. Long-term morbidity and mortality of overweight adolescents. A follow-up of the Harvard Growth Study of 1922 to 1935. N Engl J Med. 1992;327:1350-5.
39. Norma Oficial Mexicana NOM- 008-SSA3-2010, Para el manejo integral de la obesidad.http://www.economia-noms.gob.mx/normas/noms/2010/043ssa22013.pdf
40. Guía de práctica clínica: Tratamiento Quirúrgico de la Obesidad Mórbida en el adolescente con obesidad mórbida. Secretaria de Salud 2009. http://www.cenetec.salud.gob.mx/interior/gpc.htm
41. Savoye M, Shaws M, Diura J. Effects of a weight management program on body composition and metabolic parameters in overweight children a randomized controlled trial. JAMA. 2007;297:2697-704.
42. Kelly AS, Barlow SE, Rao G, Inge TH, Hayman LL, Steinberger J, et al.; American Heart Association Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in the Young Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young Council on Nutrition, Physical Activity and Metabolism, and Council on Clinical Cardiology. Severe obesity in children and adolescents: identification, associated health risks, and treatment approaches: a scientific statement from the American Heart Association. Circulation. 2013;128:1689-712.
43. Deitel M, Greenstein RJ. Recommendations for reporting weight loss. Obes Surg. 2003;13:159-60.
44. Falker B, Daniels SR. Summary of the fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. Hypertension. 2004;44:387-8.
45. Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents; National Heart, Lung, and Blood Institute. Expert panel on integrated guidelines for cardiovascular health and risk reduction in children and adolescents summary report. Pediatrics. 2011;128(Suppl):213-56.
46. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2011. Diabetes Care. 2011;34(Suppl 1):11-61.
47. Zimmet P, Alberti K, Kaufman F, Tajima N, Silink M, Arslanian S, et al. IDF Consensus Group. The metabolic syndrome in children and adolescents – an IDF consensus report. Pediatr Diabetes. 2007;8:299-306.
48. Tominaga K, Kurata J, Chen Y. Prevalence fatty liver in Japanese children and relationship to obesity. An epidemiological ultrasonographic survey. Dig Dis Sci. 1995;40:2002-9.
49. Brethauer DA. Sleeve gastrectomy. Surg Clin N Am. 2011;91:1265-79.
50. Skinner A, Skelton J. Prevalence and trends in obesity and severe obesity among children un the United States 1999-2012. JAMA Pediatr. 2014;168:561-6.

Comparación de la densidad capilar parafoveal entre sujetos sanos y diabéticos con y sin retinopatía

Virgilio Lima-Gómez[1], Dulce Milagros Razo Blanco-Hernández[2] y Selma Alin Somilleda-Ventura[3]*

[1]Servicio de Oftalmología; [2]División de Investigación. Hospital Juárez de México, Ciudad de México; [3]Dirección de Investigación y Enseñanza, Hospital Juárez de México, Ciudad de México, México.

Resumen

Antecedentes: *Los cambios de densidad parafoveal no se han caracterizado en diabéticos tipo 2 sin retinopatía.* **Objetivo:** *Comparar la densidad capilar parafoveal entre sujetos sanos y diabéticos con y sin retinopatía.* **Método:** *Estudio observacional, prospectivo, transversal y comparativo. Se incluyeron sujetos sin diabetes (grupo 1), diabéticos tipo 2 sin y con retinopatía (grupos 2 y 3), y con edema macular (grupo 4), sin isquemia macular. La variable de estudio fue la densidad capilar parafoveal, y las variables predictoras fueron las mediciones de la ZAF, el grosor retiniano y el grupo. Se compararon las diferencias entre grupos mediante las pruebas de Kruskal-Wallis y Rho de Spearman.* **Resultados:** *144 ojos; la densidad capilar parafoveal del grupo 1 superó la de los restantes ($p < 0.05$). El área, el perímetro y el diámetro de la ZAF fueron mayores en el grupo 3. Existió correlación positiva entre la densidad capilar parafoveal y el grosor del campo central en los grupos 1, 2, y 3.* **Conclusiones:** *La densidad capilar parafoveal disminuye conforme avanza el daño por diabetes tipo 2; puede existir una reducción en sujetos con diabetes sin retinopatía, con grosor retiniano y ZAF normales. El impacto clínico de este hallazgo requiere evaluación adicional.*

PALABRAS CLAVE: *Densidad capilar parafoveal. Diabetes. Retinopatía diabética. Tomografía de coherencia óptica. Zona avascular foveal.*

Abstract

Background: *Parafoveal capillary density changes have not been characterized in type 2 diabetics without retinopathy.* **Objective:** *To compare parafoveal capillary density between healthy subjects, and diabetics with and without retinopathy.* **Method:** *Observational, prospective, transversal and comparative study; subjects without diabetes (group 1), diabetics without retinopathy (group 2), with retinopathy (group 3) and with diabetic macular edema (group 4), without macular ischemia, were included. The study variable was parafoveal capillary density, and the predictor variables were the measures of the foveal avascular zone, retinal thickness and the group. The variables were compared between groups using Kruskal-Wallis and Spearman's Rho tests.* **Results:** *One hundred and forty eyes were evaluated; parafoveal capillary density was higher in group 1 than in the rest ($p < 0.05$). Area, perimeter and diameter of the foveal avascular zone were higher in group 3. A positive correlation existed a positive between parafoveal capillary density and central field thickness in groups 1, 2 and 3.* **Conclusion:** *Parafoveal capillary density decreases as diabetes-induced damage increase; a reduction may exist in diabetics without retinopathy and normal retinal thickness and foveal avascular zone are normal. The clinical impact of this finding requires further evaluation.*

KEY WORDS: *Parafoveal capillary density. Diabetes. Diabetic retinopathy. Optical coherence tomography. Foveal avascular zone.*

Correspondencia:
*Virgilio Lima-Gómez
Av. Instituto Politécnico Nacional, 5160
Col. Magdalena de las Salinas, Del. Gustavo A. Madero
C.P. 06770, Ciudad de México, México
E-mail: forscher7@gmail.com

Fecha de recepción: 16-08-2018
Fecha de aceptación: 20-08-2018
DOI: 10.24875/GMM.18004575

Gaceta Med Mex. 2018;154(Suppl 2): S30-S35
Disponible en PubMed
www.gacetamedicademexico.com

Introducción

La red capilar parafoveal delimita una región de la retina desprovista de vasos, concéntrica a la fóvea, conocida como zona avascular foveal (ZAF).[1] Mediante angiografía con fluoresceína, su diámetro en los sujetos normales es de 0.88 ± 0.16 mm,[2] y aumenta cuando se ocluyen los capilares parafoveales; este aumento de la ZAF indica isquemia en la mácula, que puede presentarse en ojos con retinopatía diabética[3] y se asocia con disminución de la agudeza visual.[4]

El análisis de los capilares parafoveales mediante angiografía con tomografía de coherencia óptica, que define el trayecto vascular con base en el flujo eritrocitario,[5] ha detectado dimensiones de ZAF congruentes con las reportadas mediante fluorangiografía.[6] En los sujetos sanos, la ZAF puede variar en área y forma sin que se afecte la agudeza visual,[7] y se ha descrito una correlación negativa entre el diámetro de la ZAF y el grosor foveal central ($r = -0.80$; $p < 0.0001$).[8] La ZAF aumenta en los sujetos con retinopatía diabética no proliferativa, sin isquemia macular.[9]

Otra variable que mide la angiografía por tomografía de coherencia óptica es la densidad de capilares parafoveales, que disminuye en etapas tempranas de la retinopatía diabética, aunque no aumente la ZAF ni disminuya la agudeza visual.[10] La densidad de capilares parafoveales baja conforme aumenta la gravedad de la retinopatía diabética ($r = -0.72$ para el plexo capilar superficial).[3] Simonett, et al.[11] identificaron una tendencia ($p = 0.52$) hacia una menor densidad capilar parafoveal en diabéticos tipo 1, al compararlos con sujetos sin diabetes. Cao, et al.[12] reportaron una reducción de la densidad capilar parafoveal en sujetos diabéticos tipo 2 sin retinopatía, pero el 25% de sus casos presentaron falta de perfusión capilar foveal.

La sensibilidad retiniana (una variable funcional) puede disminuir en los sujetos diabéticos antes de que exista retinopatía o disminuya la agudeza visual;[13] esto podría deberse a una densidad reducida de capilares parafoveales que no fuera evidente, si el grosor del campo central y el área de la ZAF fueran normales. La diferencia entre sujetos sin diabetes y sujetos con diabetes sin retinopatía no se ha reportado. Se desarrolló un estudio para comparar la densidad de capilares parafoveales en sujetos sin diabetes con la de sujetos con diabetes, con y sin retinopatía diabética, en quienes no existieran características de isquemia macular.

Método

Se realizó un estudio observacional, prospectivo, transversal y comparativo en sujetos con y sin diabetes, de la Ciudad de México y su área metropolitana. La muestra se obtuvo de los sujetos que asistieron a evaluación oftalmológica en un hospital federal de referencia. El estudio se desarrolló del 8 de enero al 28 de febrero de 2018, y se apegó a los criterios de la Declaración de Helsinki.

Se incluyeron sujetos con y sin diabetes tipo 2 que acudieron a valoración del fondo del ojo entre el 8 y el 26 de enero de 2018, con edad entre 18 y 80 años años, de ambos sexos, que tuvieran medios transparentes para poder realizar un estudio de tomografía de coherencia óptica con angiografía, y que aceptaran participar en el estudio mediante consentimiento bajo información por escrito. No se incluyeron los sujetos con uveítis, que tuvieran cualquier enfermedad retiniana distinta a retinopatía diabética ni que recibieran tratamiento con diuréticos o glucocorticoides por cualquier vía, y tampoco los que tenían fotocoagulación; se eliminaron los sujetos que retiraron su consentimiento bajo información y los que tuvieron un área de la ZAF sugestiva de isquemia.

Un solo investigador obtuvo una fotografía del fondo del ojo (CR2plus AF, Canon, Irvine, CA) en todos los sujetos. Posteriormente, otro investigador obtuvo un cubo macular y un mapa de densidad vascular de 3 × 3 mm con el equipo Cirrus 5000 HD Angioplex (Zeiss, Meditec, Dublin, CA). Un investigador más calificó el grado de retinopatía diabética en cada sujeto y registró si existía edema macular.

Los sujetos se asignaron a uno de cuatro grupos: 1) sin diabetes; 2) diabetes sin retinopatía; 3) con retinopatía diabética sin edema macular; y 4) con edema macular. Para los grupos 1 y 2 se incluyó un solo ojo por sujeto, que se seleccionó en forma aleatoria; para los sujetos de los grupos 3 y 4 se seleccionó un ojo en forma aleatoria cuando la retinopatía era simétrica, y en los casos de asimetría se seleccionaron ambos ojos, cada uno de los cuales se asignó al grupo correspondiente. Se consideró que un paciente presentaba isquemia macular cuando el área de la ZAF superaba por más de dos desviaciones estándar al promedio reportado en pacientes con retinopatía diabética no proliferativa (0.62 mm^2).[9]

En cada caso se midieron el grosor retiniano en nueve campos del mapa macular y el volumen macular, así como la densidad capilar en el plexo superficial, y el área y el perímetro de la ZAF. La variable en estudio

Tabla 1. Distribución de las variables angiográficas, por grupo

Variables	Sin diabetes* (n = 37)	Diabetes sin retinopatía* (n = 56)	Diabetes con retinopatía* (n = 36)	Retinopatía más edema macular* (n = 15)
Densidad capilar				
Región central (mm^{-1})	10.89 ± 0.55	8.71 ± 0.45	6.81 ± 0.41	6.67 ± 0.66
Región interna (mm^{-1})	21.32 ± 0.35	19.57 ± 0.41	18.62 ± 0.52	16.93 ± 0.81
Región completa (mm^{-1})	20.15 ± 0.35	18.51 ± 0.37	17.29 ± 0.48	15.77 ± 0.78
ZAF				
Área (mm^2)	0.26 ± 0.02	0.27 ± 0.02	0.35 ± 0.02	0.24 ± 0.06
Perímetro (mm)	2.23 ± 0.10	2.38 ± 0.07	2.70 ± 0.08	2.07 ± 0.38
Diámetro (mm)	0.71 ± 0.03	0.76 ± 0.02	0.86 ± 0.03	0.66 ± 0.12
Circularidad	0.65 ± 0.02	0.59 ± 0.02	0.60 ± 0.02	0.61 ± 0.05

*Promedio ± error estándar.

fue la densidad de capilares parafoveales, y las variables predictoras fueron el grupo asignado, el área de la ZAF, el diámetro de la ZAF, el grosor retiniano en cada campo del mapa macular y el volumen macular.

Se compararon las medianas y los rangos intercuartílicos de la densidad de los capilares parafoveales mediante la prueba de Kruskal-Wallis; las comparaciones entre dos grupos se realizaron mediante la prueba U de Mann-Whitney. Para el análisis inferencial se calcularon el promedio y los intervalos de confianza del 95% de la densidad capilar parafoveal y el área de la ZAF en cada grupo. Se realizó un análisis de correlación entre la densidad de los capilares parafoveales y las variables restantes mediante la prueba Rho de Spearman. Se consideró significativo un valor de $p < 0.05$. La información se almacenó y analizó con la versión 22 del programa SPSS para Windows.

Resultados

Se evaluaron 144 ojos de 81 pacientes con edades entre 18 y 80 años (promedio: 52.83 años; error estándar: ± 1.13). El 63.2% eran del sexo femenino. Del total de la muestra, el 74.3% padecían diabetes, con un tiempo de evolución entre 0.1 y 25 años (10.04 ± 0.79), y el 89.3% recibía tratamiento con hipoglucemiantes orales. La capacidad visual LogMAR fue de +0.6 a 0.0 (+0.16 ± +0.02) (20/25).

Treinta y siete ojos se asignaron al grupo 1, 56 ojos al grupo 2, 36 ojos al grupo 3 y 15 ojos al grupo 4. Los promedios de las variables angiográficas se presentan en la Tabla 1. La densidad capilar retiniana del grupo 1 fue mayor que la de los grupos restantes, tanto en la región central ($p < 0.05$) (Figura 1) como en la región externa ($p < 0.05$) (Figura 2) y en la región parafoveal competa ($p < 0.05$). El área, el perímetro y el diámetro de la ZAF fueron mayores en el grupo 3 que en el resto de los grupos.

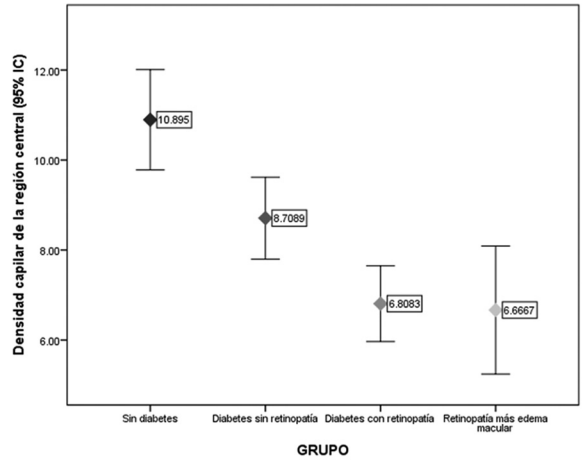

Figura 1. *Comparación de la densidad capilar retiniana en la región central de la angiografía de 3 × 3 mm entre grupos. IC: intervalo de confianza.*

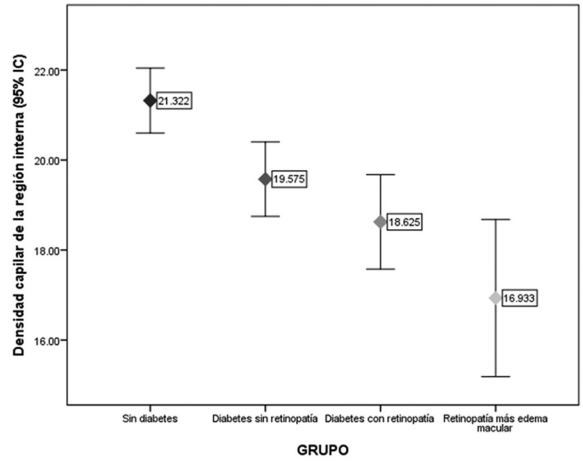

Figura 2. *Comparación de la densidad capilar en la región interna de la angiografía 3 × 3 mm entre grupos*

Tabla 2. Distribución del grosor retiniano, por grupo

Variables (µm)	Sin diabetes* (n = 37)	Diabetes sin retinopatía* (n = 56)	Diabetes con retinopatía* (n = 36)	Retinopatía más edema macular* (n = 15)
Campo 1 (GCC)	249.70 ± 3.64	248.09 ± 3.2	243.94 ± 3.69	284.73 ± 10.22
Campo 2	316.78 ± 2.52	316.66 ± 3.11	318.86 ± 2.67	335.47 ± 6.34
Campo 3	303.70 ± 2.30	302.32 ± 3.25	303.30 ± 3.18	326.07 ± 6.56
Campo 4	312.62 ± 2.69	310.98 ± 2.86	312.89 ± 2.78	329.47 ± 5.71
Campo 5	316.59 ± 2.67	319.53 ± 2.81	317.80 ± 3.00	336.53 ± 5.26
Campo 6	276.16 ± 2.41	276.96 ± 1.93	286.61 ± 2.28	308.07 ± 6.21
Campo 7	260.67 ± 2.13	260.98 ± 1.88	270.44 ± 2.38	297.93 ± 5.28
Campo 8	260.11 ± 2.21	262.23 ± 1.99	269.14 ± 2.28	288.80 ± 2.25
Campo 9	288.16 ± 2.89	291.78 ± 2.72	298.47 ± 2.23	318.87 ± 6.79
Volumen macular (mm^3)	9.89 ± 0.07	9.92 ± 0.07	10.15 ± 0.07	10.94 ± 0.14

*Promedio ± error estándar.
GCC: grosor del campo central

La distribución del grosor retiniano se presenta en la Tabla 2. El grosor en todos los campos y el volumen macular fueron mayores en el grupo 4 que en el 1; el grosor también fue mayor en el grupo 4 que en los grupos 2 y 3 ($p < 0.05$), a excepción de los campos 2 y 4. Adicionalmente, el grosor de los campos 6 ($p = 0.003$), 7 ($p = 0.009$), 8 ($p = 0.01$) y 9 ($p = 0.01$) del grupo 3 fue mayor que en el grupo 1. El grosor del campo central no tuvo diferencia entre los grupos 1, 2 y 3, pero fue consistentemente mayor en el grupo 4 (Figura 3).

El grosor retiniano en los 3 mm centrales no difirió entre los grupos 1, 2 y 3, pero la densidad capilar retiniana disminuyó progresivamente del grupo 1 al 2, y del 2 al 3. El grosor de los campos del anillo externo aumentó en el grupo 3 con respecto al grupo 1 ($p = 0.032$), pero no se evaluó la densidad capilar en esa región, ya que se localiza por fuera de 3 mm de diámetro; el volumen macular tuvo un aumento semejante al de los campos externos.

La densidad de capilares parafoveales disminuyó conforme aumentaba el daño por diabetes (según el grupo): región central Rho = −0.44, región interna Rho −0.46, y región completa Rho = −0.48 ($p < 0.05$). Los promedios de las características de la ZAF aumentaron, pero solo se encontró correlación positiva entre el grupo y el área (Rho = 0.20) y entre el grupo y el perímetro (Rho = 0.27). Se encontró una correlación positiva entre la densidad vascular de la región central y el grosor del campo central en los grupos 1, 2 y 3; en el grupo 3, esta correlación se extendió al resto de los campos y al volumen macular (Tabla 3). El perímetro y el diámetro de la ZAF tuvieron una correlación negativa con el grosor del campo central en los grupos 1, 2 y 3; no se encontraron correlaciones significativas entre las variables vasculares y las de grosor macular en el grupo 4.

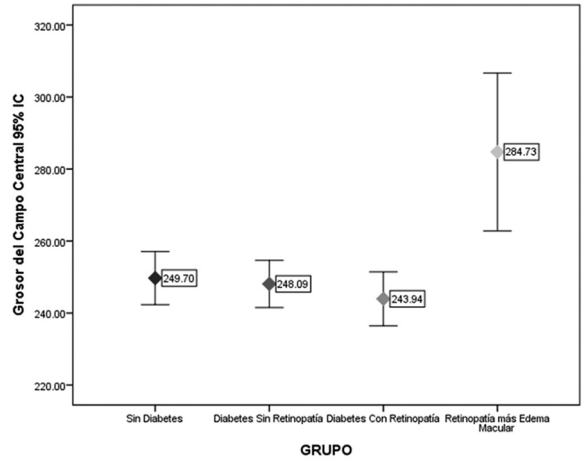

Figura 3. *Comparación del grosor del campo central en micras, entre grupos*

Discusión

La densidad capilar parafoveal en la región central disminuyó progresivamente conforme aumentó el daño por la diabetes, aunque el grosor de la mácula no se modificó; el grupo asignado tuvo correlación positiva con las variables de la ZAF, y negativa con las de la densidad capilar.

Tabla 3. Correlaciones de las variables angiográficas y de grosor retiniano, entre grupos

	Correlación	Densidad capilar, región central	Perímetro	Diámetro
Sin diabetes	Campo 1 (GCC)	0.49†	−0.47†	−0.47†
	Campo 6	−0.41*		
Diabetes sin retinopatía	Campo 1 (GCC)	0.36†	−0.33†	−0.33†
Diabetes con retinopatía	Campo 1 (GCC)	0.54†	−0.52†	−0.52†
	Campo 2	0.49†		
	Campo 3	0.55†		
	Campo 4	0.42*		
	Campo 5	0.53†		
	Campo 6	0.56†		
	Campo 7	0.42*		
	Campo 8	0.58†		
	Campo 9	0.64†		
	VM	0.64†		
Retinopatía más edema macular	-	-	-	-

*p < 0.01.
†p < 0.05.
Prueba Rho de Spearman.
GCC: grosor del campo central; VM: volumen macular.

El promedio del área de la ZAF en este estudio fue menor que el reportado por Di, et al.[9] en sujetos sin diabetes y en sujetos con diabetes sin retinopatía. Los resultados concuerdan con los de esos autores[9] en que la ZAF no varía significativamente entre sujetos con y sin diabetes. El mismo grupo[9] también reportó que la ZAF aumentaba en sujetos con edema macular, comparada con aquellos que no lo tenían (p = 0.017), lo cual no se observó en nuestro estudio, probablemente porque no se incluyeron sujetos con áreas de la ZAF que sugirieran isquemia.

Chui, et al.[8] reportaron que el área de la ZAF tiene una correlación negativa con el grosor del campo central (r = −0.80; p < 0.0001), pero no evaluaron la relación entre este y la densidad capilar. Ese fue el objetivo de nuestro estudio, en el que encontramos una correlación positiva del grosor del campo central con la densidad capilar (región central) en los grupos 1 (r = 0.49), 2 (r = 0.36) y 3 (r = 0.54), que se perdió en el grupo de edema macular diabético.

La diferencia de densidad de capilares parafoveales no se atribuyó a isquemia. Para evaluar el área de la ZAF se seleccionó el plexo superficial, ya que Ghassemi, et al.[14] identificaron que en sujetos sanos es mayor que la del plexo profundo (0.27 ± 0.11 mm^2 vs. 0.35 ± 0.12 mm^2). Aun así, el área de la ZAF en ningún sujeto alcanzó una dimensión atípicamente alta como para considerarla sugestiva de isquemia macular.

La diferencia que reportaron Simonett, et al.[11] en diabéticos tipo 1, que no mostró significación estadística por el número reducido de ojos sin retinopatía (n = 9), se confirmó en este estudio en diabéticos tipo 2. Sería conveniente evaluar si enfermedades como la hipertensión arterial o la dislipidemia tienen una contribución significativa en la reducción de la densidad capilar parafoveal en sujetos que padecen diabetes tipo 2 y que no presentan retinopatía, como sugirió ese grupo. Los resultados de este estudio eliminan el potencial factor de confusión que representaba la falta de perfusión en los estudios de Cao, et al.[12] y de Dimitrova, et al.,[15] y concuerdan en que el cambio en la densidad capilar parafoveal se presenta antes que los cambios clínicos de retinopatía diabética.

Los hallazgos de este estudio muestran que un área normal de la ZAF no indica que la densidad capilar parafoveal sea normal, y que la reducción de esta densidad es un cambio que puede presentarse en sujetos con diabetes antes de que se formen microaneurismas. Este cambio anatómico podría explicar las alteraciones funcionales que se han reportado en sujetos sin retinopatía diabética (como la reducción de la sensibilidad retiniana), y la respuesta variable al tratamiento del edema macular, en sujetos con semejante grosor retiniano y estado de las capas internas de la retina.[16]

Una potencial fortaleza de este estudio fue el recurrir a un equipo de angiografía por tomografía de coherencia óptica que no depende del operador, que ha sido utilizado en otros estudios que evalúan la densidad capilar retiniana y la ZAF. Una potencial limitación fue el no evaluar simultáneamente con fluorangiografía, que hubiera permitido identificar microaneurismas

subclínicos y definir una relación de temporalidad con la disminución de la densidad de capilares parafoveales. Esta limitación podría haberse superado por la imagen de fondo de ojo obtenida (21 megapíxeles), que permite detectar cambios por debajo de la resolución oftalmoscópica.

El impacto clínico de la disminución temprana de la densidad de capilares parafoveales en sujetos con diabetes tipo 2 requiere evaluación adicional. Aunque es esperable que progrese conforme lo hace la retinopatía diabética, hasta el momento se desconoce si podría ser útil para tomar decisiones terapéuticas, tanto oculares como sistémicas.

Conclusiones

La disminución de la densidad de capilares parafoveales, que aumenta conforme avanza el daño por retinopatía diabética, se presentó también en sujetos con diabetes tipo 2 sin evidencia clínica de retinopatía, aun cuando su grosor retiniano y el área de su ZAF eran normales.

Bibliografía

1. Couturier A, Mane V, Bonnin S, Erginay A, Massin P, Gaudric A, et al. Capillary plexus anomalies in diabetic retinopathy on optical coherence tomography angiography. Retina. 2015;35:2384-91.
2. Wu LZ, Huang ZS, Wu DZ, Chan E. Characteristics of the capillary-free zone in the normal human macula. Jpn J Ophthalmol. 1985;29:406-11.
3. Kim AY, Chu Z, Shahidzadeh A, Wang RK, Puliafito CA, Kashani AH. Quantifying microvascular density and morphology in diabetic retinopathy using spectral-domain optical coherence tomography angiography. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2016;57:362-70.
4. Freiberg FJ, Pfau M, Wons J, Wirth MA, Becker MD, Michels S. Optical coherence tomography angiography of the foveal avascular zone in diabetic retinopathy. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2016;254:1051-8.
5. De Carlo TE, Baumal CR. Advances in optical coherence tomography angiography. US Ophthalmic Review. 2016;9:37-40.
6. Matsunaga D, Yi J, De Koo L, Ameri H, Puliafito CA, Kashani H. Optical coherence tomography angiography of diabetic retinopathy in human subjects. Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina. 2015;46:796-805.
7. Wang Q, Kocaoglu OP, Cense B, Bruestle J, Jonnal RS, Gao W, et al. Imaging retinal capillaries using ultrahigh-resolution optical coherence tomography and adaptive optics. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2011;52:6292-9.
8. Chui TY, VanNasdale DA, Elsner AE, Burns SA. The association between the foveal avascular zone and retinal thickness. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2014;55:6870-7.
9. Di G, Weihong Y, Xiao Z, Zhikun Y, Xuan Z, Yi Q, et al. A morphological study of the foveal avascular zone in patients with diabetes mellitus using optical coherence tomography angiography. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2016;254:873-9.
10. De Carlo TE, Chin AT, Bonini Filho MA, Adhi M, Branchini L, Salz DA, et al. Detection of microvascular changes in eyes of patients with diabetes but not clinical diabetic retinopathy using optical coherence tomography angiography. Retina. 2015;35:2364-70.
11. Simonett JM, Scarinci F, Picconi F, Giorno P, De Geronimo D, Di Renzo A, et al. Early microvascular retinal changes in optical coherence tomography angiography in patients with type 1 diabetes mellitus. Acta Ophthalmol. 2017;95:e751-5.
12. Cao D, Yang D, Huang Z, Zeng Y, Wang J, Hu Y, et al. Optical coherence tomography angiography discerns preclinical diabetic retinopathy in eyes with type 2 diabetes without clinical diabetic retinopathy. Acta Diabetol. 2018;55:469-77.
13. Gella L, Raman R, Kulothungan V, Saumya Pal S, Ganesan S, Sharma T. Retinal sensitivity in subjects with type 2 diabetes mellitus: Sankara Nethralaya Diabetic Retinopathy Epidemiology and Molecular Genetics Study (SN-DREAMS II, Report No. 4). Br J Ophthalmol. 2016;100:808-13.
14. Ghassemi F, Mirshahi R, Bazvand F, Fadakar K, Faghihi H, Sabour S. The quantitative measurements of foveal avascular zone using optical coherence tomography angiography in normal volunteers. J Curr Ophthalmol. 2017;29:293-9.
15. Dimitrova G, Chihara E, Takahashi H, Amano H, Okazaki K. Quantitative retinal optical coherence tomography angiography in patients with diabetes without diabetic retinopathy. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2017;58:190-6.
16. Radwan SH, Soliman AZ, Tokarev J, Zhang L, van Kujik, Koozekanani DD. Association of disorganization of retinal inner layers with vision after resolution of center involved diabetic macular edema. JAMA Ophthalmol. 2015;133:820-5.

Avances recientes en dermatología comunitaria 2016-2017. Teledermatología, un modelo de enseñanza y asistencia en atención primaria a la salud

*María de Guadalupe Chávez-López[1], Guadalupe E. Estrada-Chávez[2], Maribel Orozco-Figueroa[3], Adriana Solís-Rivera[4], Jessy Solchaga-Rosas[5], Felipe Armendariz-Valle[6] y Roberto A. Estrada-Castañón[7]**

[1]Servicio de Dermatología, Hospital General de Acapulco, Secretaría de Salud; [2]Secretaría de Dermatología Comunitaria A.C., Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Guerrero; [3]Educación Médica e Investigación en Salud; [5]Departamento de Capacitación en Salud; [6]Ciencias en Epidemiología – Colegio de Bachilleres del Estado de Guerrero; [7]Presidente de Dermatología Comunitaria México, Subdirección de Enseñanza e Investigación. México

Resumen

Introducción: *La dermatología comunitaria (DC) está integrada por dermatólogos, epidemiólogos y personal afín. Tiene 27 años de existencia en el Estado de Guerrero. Por condiciones de inseguridad se cambió el modelo presencial de enseñanza y atención dermatológica a la forma virtual, a través de teledermatología.* **Objetivo:** *Determinar la utilidad de la capacitación y enseñanza virtual a través de la telemedicina en DC.* **Método:** *Estudio transversal, descriptivo, observacional y analítico, en el que se evaluaron los resultados de la enseñanza-aprendizaje en el personal de salud capacitado por la red de telemedicina mediante nueve cursos que llegaron a 35 centros de telemedicina en el Estado de Guerrero.* **Resultados:** *Se capacitó en dermatología básica a 2465 trabajadores de la salud, evaluando sus conocimientos antes y después de cada curso. Se validó estadísticamente la utilidad de esta modalidad de enseñanza con una muestra al azar de 611 asistentes, con resultados satisfactorios.* **Discusión:** *La enseñanza a través de la red de telemedicina representa un avance en DC al llegar a un mayor número de asistentes en varios centros de recepción en forma simultánea, minimizando los gastos de transporte y salvaguardando la integridad de los participantes, con la ventaja de dar continuidad a los propósitos de DC.*

PALABRAS CLAVE: *Telemedicina. Teledermatología. Epidemiología cutánea. Comunidades marginadas. Dermatología comunitaria.*

Abstract

Introduction: *Community dermatology (CD) is integrated by dermatologists, epidemiologists and interested people. It has 27 years of experience at the Guerrero State. Due to unsafety issues, the teaching and medical attention model had to be changed from presential to virtual trough telemedicine.* **Method:** *Transversal, descriptive, observational and analytic study, in which results from teaching-learning of the health personal that was capacitated throughout the telemedicine network at the Guerrero State were evaluated, during nine courses that reached 35 telemedicine centers.* **Results:** *2465 health workers were capacitated in basic dermatology, which were evaluated in their general knowledge of dermatology before and after every course. The utility of this modality of teaching was statistically evaluated with a random simple in 611 attendees with satisfactory results.* **Discussion:** *Teaching through telemedicine network, represents an improvement for CD by reaching a higher number of attendees to several reception centers simultaneously, minimizing transportation expenses and improving the safety of the participants at the activities, with the advantage of allowing continuity of the CD purposes.*

KEY WORDS: *Telemedicine. Teledermatology. Cutaneous epidemiology. Marginated communities. Community dermatology.*

Correspondencia:
*Roberto A. Estrada-Castañón
Juan Sebastián Elcano, 222-312
Fracc. Hornos
C.P. 39355, Acapulco, Gro., México
E-mail: restrada_13@hotmail.com

Fecha de recepción: 18-08-2018
Fecha de aceptación: 20-08-2018
DOI: 10.24875/GMM.18004576

Gaceta Med Mex. 2018;154(Suppl 2): S36-S40
Disponible en PubMed
www.gacetamedicademexico.com

Introducción

La dermatología comunitaria (DC) es un programa que tiene como propósito fundamental llevar los beneficios de esta especialidad a los grupos marginados que carecen de servicios médicos especializados. Para cumplir con este objetivo, se capacita al personal del primer nivel de atención de la salud de áreas remotas en la identificación y el manejo elemental de las dermatosis comunes[1]. La experiencia en el área epidemiológica ha permitido tener un conocimiento de la patología prevalente en cada región del Estado[2,3] y establecer un programa de enseñanza basado en las 10 dermatosis más frecuentes. Otro objetivo primordial es la identificación de pacientes que evolucionan sin control por carecer de personal capacitado para identificarlos, los que se canalizan, cuando así se requiere, a un segundo o tercer nivel.

En su evolución, el programa DC ha atravesado por diferentes etapas. En la primera, del año 1990 al año 2000, es cuando se crea el concepto de DC[4] y se consolida la investigación de la patología dermatológica prevalente en el Estado de Guerrero a través del sistema de «sitios centinela»[5] del Centro de Investigación de Enfermedades Tropicales. En la segunda etapa, del año 2000 al año 2014, se forma la Asociación Civil que lleva su nombre, se hacen convenios con la Secretaría de Salud y el Desarrollo Integral para la Familia (DIF) Estatal, encargados del aspecto logístico y DC de los cursos y jornadas para capacitar al personal de salud del primer nivel de atención en salud en las siete jurisdicciones estatales. El trabajo se estructuró en cada jornada con los asistentes al curso para mostrarles, en la práctica, el manejo de las dermatosis; asimismo, se contó con estudiantes de medicina de la Universidad Autónoma de Guerrero, residentes de dermatología de diferentes instituciones (Instituto Nacional de Pediatría, Hospital General de México, Hospital General Dr. Manuel Gea González) y dermatólogos invitados, tanto del país como extranjeros, miembros de la American Academy of Dermatology (AAD) y de la Fundación Internacional para la Dermatología, coordinados por el personal de nuestra asociación (Figura 1). Durante la jornada dermatológica, un aspecto relevante fue la distribución en forma gratuita de los medicamentos necesarios. La experiencia de este periodo se vierte en comunicaciones científicas internacionales, que consolidan y expanden el concepto de DC,[6-8] y se enriquece con trabajos similares de otros países.[9,10] Este esquema de atención y enseñanza presenciales abarcó mas de una década. Las condiciones de inseguridad se agudizaron en el país, lo que nos obligó a disminuir y finalmente suspender las visitas comunitarias, al hacer crisis en nuestra entidad en 2014 (Conflicto de Ayotzinapa).

Figura 1. *Integrantes de la Jornada Dermatológica en Copala, Guerrero, 2005.*

Debido a la necesidad de atención dermatológica en la población de escasos recursos, decidimos continuar con el programa de DC iniciando una tercera etapa, fundamentada en los avances tecnológicos de las comunicaciones,[11] a través de la red de telemedicina de la Secretaría de Salud en el Estado de Guerrero. Se implementaron los cursos de teledermatología y se continuó asesorando por teleconsulta a las áreas más apartadas de nuestra entidad. En 2010 se llevó a cabo el primer curso de teledermatología en Chilpancingo, Guerrero, con el apoyo y la asesoría de médicos de la AAD (Figura 2). En sus inicios, las consultas se efectuaron mediante teléfonos celulares, sin un registro sistematizado.

A partir de 2016, la DC toma un giro diferente al utilizar los recursos tecnológicos de información y comunicación, y organiza a través de la Red de Telemedicina de la Secretaría de Salud los cursos de manera virtual mediante los módulos que están distribuidos en el Estado de Guerrero y en otros Estados, lo que nos permitió expandirnos a Chiapas y Oaxaca, bajo la consideración de que el sureste de nuestro país comparte las condiciones de marginación y pobreza más acentuadas. Otro de los enfoques de importancia para la DC son las jornadas de investigación, con un propósito específico de captación de pacientes nuevos o recuperación de los que han abandonado el tratamiento.

Figura 2. *Primer Curso de Teledermatología con asesoría de miembros de la* American Academy of Dermatology.

El objetivo de este trabajo es determinar la utilidad de la capacitación y la enseñanza virtual a través de la telemedicina en la DC.

Método

Se realizó un estudio transversal, descriptivo, observacional y analítico, en una muestra del personal de salud que se capacitó e instruyó por la Red de Telemedicina en el Estado de Guerrero durante los años 2016 y 2017. Se tomó una muestra aleatoria de 611 personas capacitadas en 19 jurisdicciones de salud para determinar la utilidad de la capacitación y la enseñanza a distancia. Se practicó un examen de dermatología básica previo y otro posterior al curso para evaluar su nivel de conocimientos. Se hizo un registro de las teleconsultas mediante un formato de historia clínica de cada paciente, enviado por el personal capacitado en los cursos, para asesorar sus diagnósticos y orientar el tratamiento.

Resultados

En 2016 y 2017 se impartieron ocho cursos en 35 sedes de las siete regiones del Estado de Guerrero (Acapulco, Costa Grande, Costa Chica, Zona Centro, Norte, Tierra Caliente y Montaña), a una población de 2465 trabajadores de la salud repartidos en cuatro categorías: 922 médicos generales (37.1%), 77 pasantes (3.5%), 769 enfermeras (31.2%) y otras categorías que incluyeron especialistas, administrativos, promotores y técnicos en atención primaria de salud (28.2%) (Figura 3).

La muestra para validar estadísticamente la utilidad de la enseñanza por teledermatología arrojó resultados del 95% de confianza (hipótesis de la media Z = 4.40384151). Los cursos generaron 143 teleconsultas, que se agrupan en cinco categorías: dermatosis de origen infeccioso (47; 16.3%), discromías (23; 1.6%), dermatosis inflamatorias (43; 3.0%), tumores cutáneos (12; 0.83%), genodermatosis (6; 0.4%) y miscelánea (12; 0.83%) (Figura 4).

Discusión

La enseñanza a través de la red de telemedicina representa un avance en DC al llegar a un mayor número de asistentes en varios centros de recepción en forma simultánea, minimizando los gastos de transporte y salvaguardando la integridad de los participantes, con la ventaja de dar continuidad a los propósitos de la DC. La forma presencial, que se realizó hasta los inicios de la presente década, tenía una cobertura de enseñanza anual aproximada de 400 trabajadores de la salud, a los que se proporcionaban los cursos en la ciudad más importante cercana a su área de trabajo. Este número contrasta marcadamente con las cifras alcanzadas por teledermatología (2465 personas capacitadas). Por otra parte, el promedio de consultas, entre 100 y 150 proporcionadas en las visitas comunitarias, disminuyó marcadamente en la nueva modalidad, ya que son suplidas por la asesoría constante a través de la red de telemedicina, para casos complicados o que no se han podido resolver en el ámbito local. Sin menospreciar el papel que otras categorías de trabajadores del área de la salud tienen en la atención de las áreas remotas, las enfermeras constituyen en grupo importante, como se señala en la Figura 3, no solo por su número, sino también porque al formar parte de la comunidad con frecuencia son las principales representantes de los servicios de salud.[12] Para proporcionar atención médica a las áreas más aisladas, los servicios de salud en Guerrero han implementado las «unidades móviles», integradas por un grupo heterogéneo de trabajadores de la salud, a las que se dedica un curso de dermatología al año.

La categorización de las enfermedades consultadas se muestran en la Figura 4, y difiere en forma importante de lo comunicado por Lepe, et al.[13] en cuanto a la clasificación de las dermatosis, porque en nuestra casuística nos basamos en las enfermedades que vemos con mayor frecuencia, entre las que predominan las infecciosas, seguidas por las dermatosis inflamatorias. Los casos que lo ameritan, por su

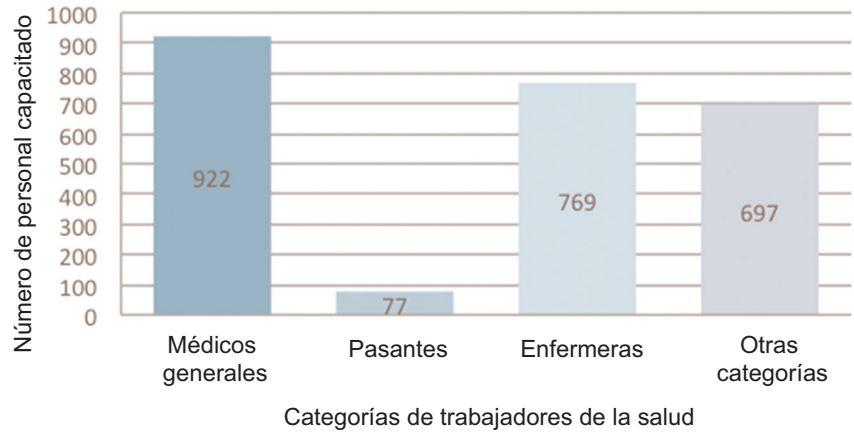

Figura 3. *Categoría de los asistentes a los cursos de teledermatología en 2016-2017.*

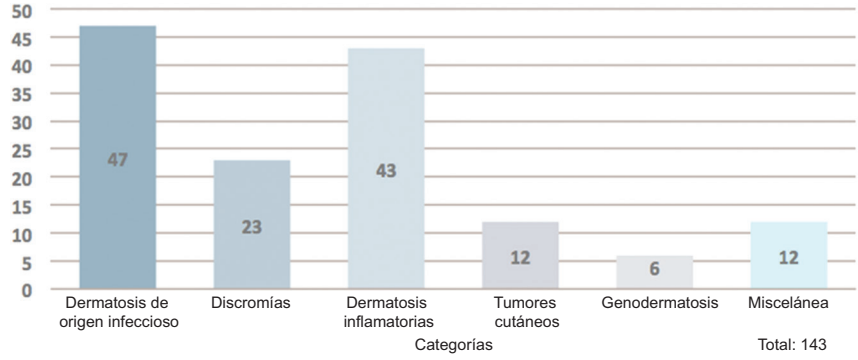

Figura 4. *Teleconsultas generadas por personal capacitado en 2016 y 2017 según grupos diagnósticos.*

dificultad en su diagnóstico y tratamiento, después de haber sido teleconsultados se canalizan oportunamente al segundo o tercer nivel de atención.

Es importante señalar que el número de teleconsultas se ha incrementado exponencialmente desde el principio de los cursos de teledermatología: iniciamos con 31 pacientes, que aumentaron significativamente a 143 en el segundo año.

La DC ha ido adquiriendo mayor relevancia, como se evidencia en la formación de nuevos grupos dedicados a esta labor con un enfoque diferente, al interactuar con los pacientes, como reportan Casas, et al.[14] en la Patagonia argentina.

La dermatología continúa teniendo una gran demanda dentro de los servicios de salud, lo que no ha cambiado desde que Bechelli, et al.[15] señalaron en 1981 que en los países en vías de desarrollo las enfermedades de la piel pueden tener un porcentaje superior al 50% de la consulta general.

Estrada, et al.[16] han señalado el papel que la DC puede tener en la detección y el control de algunas patologías prevalentes en las áreas marginadas, por lo que sería deseable que estos programas continúen abriendo nuevas áreas de desarrollo.

Consideramos que realizar este tipo de trabajo comunitario es una actividad que se ocupa de las clases desprotegidas. Al no poder dar la asistencia presencial hemos tenido que utilizar los recursos tecnológicos disponibles, y demostramos en este trabajo que ha sido posible cubrir los aspectos de asistencia y enseñanza en beneficio de este grupo poblacional.

Bibliografía

1. Estrada R. Manual de dermatología básica para el personal de salud en el primer nivel de atención. Acapulco, Gro.: Fotopress; 2006.
2. Estrada R, Torres B, Alarcón H, Villegas AA, Martínez E, Chávez-López G, et al. Epidemiología cutánea en dos sectores de atención médica en Guerrero, México. Dermatol Rev Mex. 1992;36:29-34.
3. Estrada R, Romero M, Chávez G, Estrada G. Dermatología comunitaria: diez años de experiencia. Estudio epidemiológico comparativo entre población urbana y rural en el Estado de Guerrero. Dermatol Rev Mex. 2000;44:268-73.
4. Hay R, Andersson N, Estrada R. Community dermatology in Guerrero, México. Lancet. 1991;337:906-7.
5. Andersson N, Martínez E, Villegas A, Rodríguez A. Vigilancia epidemiológica y planificación descentralizada: el uso de sitios centinela en Guerrero. Salud Pub Mex. 1989;31:493-502.
6. Hay, R., S. E. Bendeck, S. Chen, R. Estrada, A. Haddix, T.McLeod, and A. Mahé. 2006. “Skin Diseases.” In Disease Control Priorities in Developing Countries, 2nd ed., ed. D. T. Jamison, J. G. Breman, A. R. Measham,

G. Alleyne, M. Claeson, D. B. Evans, P. Jha, A. Mills, and P. Musgrove, table 37.7. New York: Oxford University Press. (Washington (DC) World Bank; 2006.
7. Hay JR, Estrada R, Grossman H. Managing skin disease in resource-poor environments — the role of community oriented training and control programs. Int J Dermatol. 2011;50:558-63.
8. Estrada CR, Chávez-López MG, Estrada-Chávez G, Paredes-Solís S. Specialized dermatological care for marginalized populations and education at primary care level: is community dermatology a feasible proposal? Int J Dermatol. 2012;51:1345-50.
9. Figueroa JL, Fuller LC, Abraha A, Hay R. Dermatology in southwestern Ethiopia: rationale for a community approach. Int J Dermatol. 1998; 37:752-8.
10. Finlay AY. Quality of life measurement in dermatology: a practical guide. Br J Dermatol. 1997;135:955-8.
11. Levin YS, Warshaw EM. Teledermatology: a review of reliability and accuracy of the diagnosis and management. Dermatol Clin. 2009; 27:163-76.
12. Bryld LE, Heydenheim M, Dam TM, Dufour N, Vang E, Agner T, et al. Teledermatology with an integrated nurse-led clinic on the Faroe Islands — seven years' experience. J Eur Acad Dermatol Venereol Eur 2011;25:987-90.
13. Lepe V, Moncada B, Castanedo-Cazares JP, Martínez-Rodríguez A, Mercado-Ceja SM, Gordillo-Moscoso A. Primer estudio de teledermatología en México. Una nueva herramienta de salud pública. Gac Med Mex. 2004;140:23-6.
14. Casas IMP, Maino OF, Lupo LR, Merino MF. Implementación de programas de dermatología comunitaria como una manera atractiva de aprender, enseñar y ejercer la especialidad. Rev Med Htal Esp MZA. 2011-2012;14:22-6.
15. Bechelli LM, Haddad N, Pimenta WPJ, Pangnano PMG, Melchior E Jr, Fregnan RC, et al. Epidemiological survey of skin diseases in school children living in the Purus valley. Dermatologica. 1981;163:78-93.
16. Estrada R, Andersson N, Hay R. Community dermatology and the management of skin diseases in developing countries. Tropical Doctor. 1992;(Suppl 1):3-6.

Discrasia linfoide epiteliotrópica de células T. Tratamiento con radiación ultravioleta

Rosa María Lacy-Niebla,[1] Sonia Toussaint-Caire[2] y María Estela Mares-Navarro[1]

[1]Unidad de Fototerapia; [2]Servicio de Dermatopatología. Departamento de Dermatología. Hospital General Dr. Manuel Gea González, Ciudad de México, México

Resumen

Introducción: *Las discrasias linfoides epiteliotrópicas de células T son un grupo de dermatosis inflamatorias poco frecuentes que pueden progresar a linfomas cutáneos. El tratamiento con radiación ultravioleta ha sido descrito como seguro y eficaz.* **Objetivo:** *Describir la respuesta al tratamiento, sus efectos secundarios y complicaciones.* **Método:** *Se administró radiación ultravioleta A con psoralenos (PUVA) a dos pacientes y radiación ultravioleta B de banda estrecha (NB-UVB) a nueve pacientes, con diferentes discrasias.* **Resultados:** *Conformaron la serie siete mujeres y cuatro hombres, con edades de 5 a 30 años y con fototipos III y IV, con diagnóstico de discrasia linfoide epiteliotrópica hipopigmentada, pitiriasis liquenoide crónica, parapsoriasis hipopigmentada y púrpura pigmentada. Dos recibieron PUVA y nueve recibieron NB-UVB. Ocho alcanzaron respuesta completa y tres respuesta parcial con 10 a 119 sesiones de tratamiento. Ningún paciente presentó reactivación de la enfermedad después de 34 a 247 sesiones, y ninguno en tratamiento o seguimiento evolucionó a linfoma cutáneo. Los efectos secundarios fueron xerosis y prurito.* **Conclusión:** *El tratamiento de las discrasias linfoides con radiación ultravioleta es eficaz y seguro, con efectos secundarios leves y con respuestas exitosas en la mayoría de los pacientes, en tiempo y número de sesiones variables.*

PALABRAS CLAVE: *Discrasia linfoide de células T. Epiteliotrópica. Hipopigmentada. Fototerapia.*

Abstract

Introduction: *T-cell lymphoid dyscrasia is a group of different, infrequent, epitheliotropic inflammatory dermatosis that precede cutaneous T-cell lymphomas. Treatment with ultraviolet radiation is safe and efficacious.* **Objective:** *To describe responses to treatment, secondary effects and complications.* **Method:** *Eleven patients with different T-cell lymphoid dyscrasias were treated. Two received psoralens plus ultraviolet A radiation (PUVA) and nine narrow band ultraviolet B radiation (NB-UVB).* **Results:** *Seven women and four men from 5 to 30 years-old and phototypes III and IV were included. They had hypopigmented epitheliotropic lymphoid dyscrasia, chronic pityriasis lichenoides, hypopigmented parapsoriasis and pigmented purpuric dermatoses. Two received PUVA and 9 NB-UVB. Eight achieved complete response and three partial response with 10 to 119 sessions. Any patient presented neither relapse nor progression to cutaneous T-cell lymphoma during treatment or in the follow up period after 34 to 247 sessions. Secondary effects were xerosis and mild pruritus.* **Conclusions:** *The majority of patients with T-cell lymphoid dyscrasias can be successfully and safely treated with minimal secondary effects after a variable number of sessions and periods of time with ultraviolet radiation.*

KEY WORDS: *T-cell lymphoid dyscrasia. Epitheliotropic. Hypopigmented. Phototherapy.*

Correspondencia:
Rosa María Lacy-Niebla
E-mail: rosilacy@yahoo.com.mx

Fecha de recepción: 16-08-2018
Fecha de aceptación: 20-08-2018
DOI: 10.24875/GMM.18004577

Gaceta Med Mex. 2018;154(Suppl 2): S41-S49
Disponible en PubMed
www.gacetamedicademexico.com

Introducción

Antes de instalarse un linfoma cutáneo de células T (LCCT), de los que la micosis fungoide (MF) es el más frecuente, pueden pasar varios años teniendo los pacientes diferentes condiciones de la piel, antes consideradas solo inflamatorias, característicamente monoclonales u oligoclonales, con un perfil y un fenotipo relacionados con linfomas, como si se tratara efectivamente de ellos. A este grupo de dermatosis, que no cumplen con los criterios diagnósticos de la Sociedad Internacional para Linfomas Cutáneos,[1] y que anteceden a los LCCT, se las ha denominado «discrasias linfoides cutáneas de células T». Esta clonalidad no es entonces característica únicamente de los linfomas, sino también de estos estados que los anteceden.[2] Las dermatosis monoclonales se encuentran enlistadas en la Tabla 1.

Las discrasias linfoides cutáneas de células T requieren tratamiento en tanto que son estados que anteceden a los LCCT, pero no existen protocolos de tratamiento específicos. Es por esta razón por lo que se aplican los tratamientos que se indican para las fases tempranas de los LCCT bien establecidos, entre ellos la exposición solar, emolientes, esteroides e inhibidores de la calcineurina tópicos, antihistamínicos sistémicos, así como fototerapia con radiación ultravioleta, tanto de tipo A con psoralenos (PUVA) como de tipo B de banda estrecha (NB-UVB).

El objetivo de este trabajo es presentar nuestra experiencia en el tratamiento con radiación ultravioleta, PUVA y NB-UVB, en una serie de pacientes con discrasias linfoides cutáneas de células T, y difundir nuestros resultados para enriquecer la experiencia en el tratamiento de estas condiciones que pueden anteceder a los linfomas cutáneos y para las cuales no existen protocolos terapéuticos universales.

Método

Identificamos todos los pacientes de los archivos de nuestra Unidad de Fototerapia, con biopsia diagnóstica de discrasia linfoide epiteliotrópica, discrasia linfoide de interfaz, discrasia linfoide hipopigmentada, infiltrado linfoide atípico, paniculitis lobulillar linfocítica atípica, hiperplasia linfoide con eosinofilia, mucinosis folicular, linfocitosis foliculotrópica de células T, pitiriasis liquenoide crónica, parapsoriasis de grandes placas (PGP), parapsoriasis variedad hipopigmentada y eritrodermia clonal, registrados para tratamiento con radiación ultravioleta, desde el año de 2006 a la fecha.

Tabla 1. Discrasias linfoides cutáneas de células T[2]

Variantes de discrasias linfoides monoclonales
1. Variante de interfaz hipopigmentada
2. Dermatosis purpúricas pigmentadas
3. Paniculitis lobulillar linfocítica atípica
4. Hiperplasia siringolinfoide con eosinofilia
5. Mucinosis folicular idiopática/linfocitosis foliculotrópica de células T
6. Pitiriasis liquenoide crónica
7. Parapsoriasis de grandes placas
8. Eritrodermia clonal

Todos los pacientes fueron diagnosticados con bases clínicas y los diagnósticos fueron confirmados con los estudios histológicos y de inmunohistoquímica por un dermatopatólogo experto. Los estudios de clonalidad no estuvieron disponibles. Las biopsias de piel, procesadas con las técnicas aceptadas y teñidas con hematoxilina y eosina, se sometieron a análisis con microscopio de luz; los estudios de inmunohistoquímica correspondientes se realizaron con el mismo tejido fijado en formalina y embebido en parafina, igualmente mediante técnicas y criterios aceptados. El panel de fenotipo incluyó los anticuerpos CD2, CD3, CD4, CD7 y CD8.

Se registraron los datos epidemiológicos de nombre, edad, sexo, fototipo de piel, topografía, morfología y duración de las lesiones. Los pacientes recibieron PUVA o NB-UVB. Se registraron el tiempo de tratamiento, el tiempo en el que presentaron mejoría clínica y los efectos secundarios o las complicaciones.

El protocolo de tratamiento con PUVA se inició con 1 J/cm^2 para pacientes con fototipo I a III o con 2 J/cm^2 para pacientes con fototipo IV a VI, con incrementos para todos de 1 J/cm^2 cada tres sesiones hasta la dosis máxima por sesión de 8 y 12 J/cm^2 para los pacientes con fototipo I a III y IV a VI, respectivamente, o hasta alcanzar la dosis terapéutica. Los tratamientos se administraron tres veces por semana en días alternos. Se realizaron pruebas de funcionamiento hepático, para monitorizar el manejo de los psoralenos.

El protocolo de tratamiento con NB-UVB se aplicó ajustando la dosis inicial para cada paciente de acuerdo con el fototipo de piel (400, 500 o 600 mJ/cm^2 para los pacientes con fototipos I y II, III y IV, y V y VI, respectivamente), con incrementos de 100 en 100 mJ/cm^2 por sesión de tratamiento, hasta alcanzar 1800 o 3000 mJ/cm^2 para los fototipos I a III y IV a VI, respectivamente, o la respuesta clínica. Los tratamientos se administraron tres veces por semana en días alternos.

Tabla 2. Características clínicas y diagnósticos de los 11 pacientes con discrasia linfoide epiteliotrópica

Paciente	Edad (años)	Sexo	Topografía	Morfología	Fototipo	Tiempo de evolución (años)	Diagnóstico clínico e histológico
1	10	M	Tronco, cuatro extremidades	Placas hipocrómicas escamosas	IV	1.5	DLEH
2	8	M	Cuatro extremidades, mandíbula	Placas hipocrómicas escamosas	III	4	DLEH
3	20	H	Cuello, tronco, cuatro extremidades	Máculas hipocrómicas	IV	12	DLEH
4	5	M	Generalizada, excepto palmas y plantas	Placas hipocrómicas escamosas	IV	2	DLEH
5	30	M	Tronco, cuatro extremidades	Máculas hipocrómicas	IV	10	DLEH
6	9	H	Tronco, cuatro extremidades, cuello	Máculas hipopigmentadas y pápulas eritematoescamosas	IV	3	DLEH y PLC
7	54	H	SD	SD	III	SD	Púrpura pigmentada
8	17	M	Tronco, cuatro extremidades	Placas rosadas escamosas	III	3	Parapsoriasis
9	8	H	Tronco, extremidades inferiores	Placas y pápulas eritematoescamosas	IV	2	Parapsoriasis y PLC
10	16	M	Generalizada, excepto palmas y plantas	Placas hipocrómicas y escamosas	IV	7	PLC
11	18	M	Tronco, cuatro extremidades	Placas hipocrómicas escamosas y máculas hipocrómicas	IV	8	DLEH

DLEH: discrasia linfoide epiteliotrópica hipopigmentada; H: hombre; M: mujer; PLC: pitiriasis liquenoide crónica; SD: sin datos.

Todos los pacientes, o sus padres o tutores, firmaron la carta de consentimiento informado y se sometieron a estudio oftalmológico previo a la aplicación del tratamiento y al finalizarlo. Durante las sesiones, los ojos se protegieron con *goggles* para fototerapia, los labios y los pezones con filtro solar de amplio espectro, y los genitales con tanga oscura. A los pacientes que recibieron PUVA se les enseñó el uso de lentes de policarbonato protectores durante todo el día del tratamiento. Todos los pacientes fueron instruidos en el uso del bloqueador solar y se les indicó aplicarse emolientes por lo menos dos veces al día y al salir de la cabina de tratamiento.

Se utilizó un dispositivo de fototerapia para cuerpo entero con sistema de control Smart Touch 3 Series 311/350 - 24/24 con 24 lámparas UVB/TL-01 de banda estrecha (311 nm pico) y 24 lámparas UVA (350 nm pico) de Daavlin.

La respuesta de los pacientes a la fototerapia se clasificó de acuerdo con la International Society for Cutaneous Lymphomas y la Cutaneous Lymphoma Task Force of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer,[3] que definen la respuesta completa como el aclaramiento del 100 % de las lesiones clínicas; como enfermedad residual mínima cuando se presentan hallazgos histopatológicos en ausencia de lesiones clínicas; como respuesta parcial la desaparición del 50 al 99 % de las lesiones; como enfermedad estable la desaparición de menos del 50 % de las lesiones; y la progresión como cualquier recurrencia de la enfermedad en aquellos con respuesta completa.

Resultados

De 21 pacientes reunidos, cuatro se negaron a recibir tratamiento, seis lo abandonaron y perdieron seguimiento, y los 11 restantes reciben actualmente tratamiento o este se encuentra suspendido por mejoría clínica e histológica. Los pacientes fueron niños, adolescentes y adultos, y sus fototipos fueron medios (III-IV). Las características clínicas se resumen en la Tabla 2.

Este estudio incluyó 11 pacientes (4 hombres y 7 mujeres); la edad varió de 5 a 54 años y la duración de la enfermedad varió entre 1.5 y 12 años antes del diagnóstico.

Clínicamente todos los pacientes con la variedad de parapsoriasis y la variedad de discrasia linfoide hiopopigmentada presentaron manchas hipopigmentadas redondas a ovales con escama fina, aisladas y confluentes, distribuidas principalmente en el tronco, en áreas no fotoexpuestas y en las extremidades. No

encontramos halo eritematoso, atrofia ni poiquilodermia (Figura 1 A y B).

Los pacientes con pitiriasis liquenoide crónica presentaron pápulas eritematoescamosas diseminadas en el tronco y las cuatro extremidades (Figura 2 A y B).

Histológicamente, las discrasias linfoides epiteliotrópicas mostraron infiltrado linfocitario superficial con exocitosis hacia la epidermis (Figura 3). Las biopsias de los pacientes con parapsoriasis hipopigmentada mostraron resultados similares de hiperplasia epidérmica leve, hipopigmentación basal, número disminuido de melanocitos en la base de la epidermis, paraqueratosis focal, focos de espongiosis leve y exocitosis focal en la mayoría de los casos. La dermis mostró escaso infiltrado perivascular de linfocitos e histiocitos con extensión a la dermis papilar. Las variedades de interfaz presentaron vacuolización en la unión dermoepidérmica. No observamos células linfoides atípicas en ninguna de las biopsias examinadas.

Las tinciones de inmunohistoquímica mostraron inmunopositividad para CD3. Predominaron las células CD8+ sobre las CD4+. Ninguno de nuestros casos mostró menos del 10 % de células T CD7+.

La inmunotinción con S100 realizada en dos casos mostró una disminución de la pigmentación basal y del número de melanocitos en relación a la piel no afectada.

Los pacientes tienen un tiempo promedio de tratamiento de 43.1 semanas, y dos pacientes requirieron 313.5 semanas. Las dosis terapéuticas de NB-UVB variaron de 1200 a 2200 mJ/cm^2 (promedio: 1722 mJ/cm^2), y las de PUVA de 3 a 7.5 J/cm^2 (promedio: 5.2 J/cm^2). Los pacientes consiguieron mejoría clínica en 10 a 119 sesiones, con un promedio de 39.3 sesiones con NB-UVB; y en 59 y 60 sesiones, con un promedio de 59.5 sesiones, con PUVA.

La mayoría de los pacientes no tuvieron efectos secundarios ni complicaciones del tratamiento. Los efectos secundarios fueron con mayor frecuencia xerosis y prurito leve. Una paciente presentó quemadura de primer grado en la cara por deficiencias en el uso del protector solar. La otitis y el granuloma anular de sendos pacientes fueron eventos independientes de la fototerapia. La reacción de fotosensibilidad se documentó en una paciente que se administró por su cuenta naproxeno y paracetamol (Tabla 3).

El tiempo de seguimiento se extendió de 4 a 545 semanas (de 1 mes a 10.4 años). En el 72.7 % (n = 8) se obtuvo respuesta completa y en el 27.2 % (n = 3) respuesta parcial. No hay pacientes con enfermedad estable ni quienes no hubieran presentado respuesta al tratamiento. El tiempo máximo de remisión completa ha sido de 10.4 años. La dosis total acumulada para los pacientes con respuesta completa es de 50 160 a 129 594 mJ/cm^2 para NB-UVB y de 79 a 247 J/cm^2 para PUVA.

Ningún paciente durante el tratamiento con fototerapia o en quienes se suspendió por respuesta completa han tenido reactivación de la enfermedad durante el seguimiento, ni progresión a MF. Los pacientes que tienen respuesta parcial tienen aún poco tiempo de fototerapia o acuden de manera muy irregular al tratamiento. El paciente 9 se perdió durante el seguimiento.

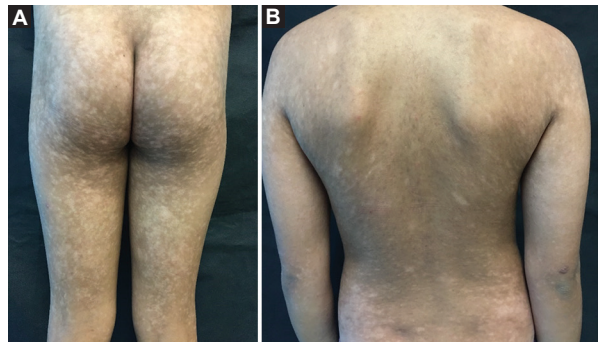

Figura 1 A y B. *Apariencia clínica de la discrasia linfoide epiteliotrópica hipopigmentada.*

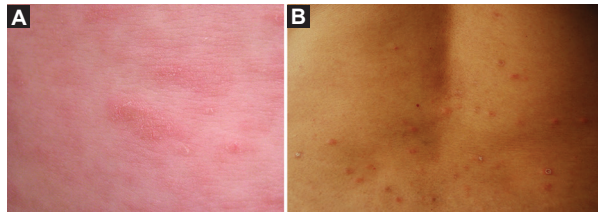

Figura 2 A y B. *Pápulas eritematoescamosas de la pitiriasis liquenoide crónica.*

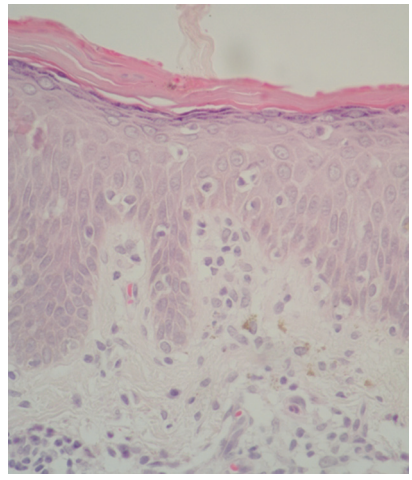

Figura 3. *Discrasia linfoide epiteliotrópica que muestra linfocitos pequeños con epidermotropismo.*

Tabla 3. Tratamiento de nueve pacientes con fototerapia y de dos pacientes con fotoquimioterapia

Paciente	Tiempo de tratamiento (semanas)	Número de sesiones	Tipo de tratamiento y dosis	Sesiones para la mejoría clínica	Estado de la enfermedad	Efectos secundarios y complicaciones
1 Zazilbe	65	73	NB-UVB 2100 mJ/cm^2	22	RC	Ninguno
2 Jatniel	52	80	NB-UVB 1500 mJ/cm^2	14	RC	Xerosis, prurito nocturno leve
3 Edgar	38	45	NB-UVB 1500 mJ/cm^2	44	RP	Xerosis. prurito leve, Otitis
4 Mónica	39	53	NB-UVB 2000 mJ/cm^2	53	RC	Ninguno
5 Saret	62	80	NB-UVB 1200 mJ/cm^2	54	RC	Ninguno
6 Víctor	52	85	NB-UVB 1500 mJ/cm^2	14	RC	Ninguno
7 Mario	36	79	PUVA 7.5 mJ/cm^2	59	RP	Ninguno
8 Thania	314	247	PUVA 3 mJ/cm^2	60	RC	Ninguno
9 Jesús	313	156	NB-UVB 2200 mJ/cm^2	119	RP	Ninguno
10 Karina	27	67	NB-UVB 2000 mJ/cm^2	10	RC	Granuloma anular, reacción de fotosensibilidad
11 Sandra	17	34	NB-UVB 1500 mJ/cm^2	24	RC	Quemadura en la cara, queilitis contactada, xerosis, prurito

NB-UVB: radiación ultravioleta B de banda estrecha; PUVA: psoralenos con radiación ultravioleta A; RC: respuesta completa; RP: respuesta parcial.

Discusión

Todas las discrasias linfoides, que son poco frecuentes, tienen un curso benigno, aunque insidioso, crónico y recalcitrante. Las células T poseen monoclonalidad u oligoclonalidad (determinada por *Western blot* o por reacción en cadena de la polimerasa), pero no las características citomorfológicas de malignidad, y potencialmente pueden evolucionar a LCCT, cuya incidencia es baja; no se conocen los eventos desencadenantes, y tampoco existe evidencia de hipersensibilidad o alergia, enfermedad del tejido conectivo ni otras condiciones linfoproliferativas.[2]

El diagnóstico de discrasia de células T se refuerza con la reducción en la expresión de los marcadores pan de células T CD7 (Leu 9) y CD62L (Leu 8) de los infiltrados. Algunas condiciones reactivas y reacciones linfomatoides, como las inducidas por algunos medicamentos, pueden manifestar reducciones sustanciales de la expresión de CD7. En cambio, CD62L ayuda a discriminar las discrasias linfoides de varias proliferaciones reactivas, como las reacciones de hipersensibilidad linfomatoides, por ejemplo, y de otros estados no neoplásicos, en los que no se ha documentado la disminución de su expresión. El marcador CD62L pertenece a la familia de las selectinas, que incluye las subcategorías L-selectina (designada como CD62L), E-selectina (CD62E) y P-selectina (CD62P), las cuales participan en las interacciones de las células inflamatorias y los endotelios.[4]

La indolente variante de interfaz hipopigmentada generalmente afecta a jóvenes de fototipos altos y se presenta de manera predominante en el tronco, en áreas fotoprotegidas por la ropa, con manchas solitarias o múltiples máculas hipopigmentadas con escama muy fina. Histológicamente se observa vacuolización de la capa basal por linfocitos epidermotrópicos con atipia cerebriforme de bajo grado, en general de fenotipo CD8+ CD4−, con reducción significativa de la expresión de CD7 y CD62L, del 70 y el 90 %, respectivamente, en los casos de Magro, et al.;[5] las proteínas citotóxicas intracitoplasmáticas de los linfocitos CD8+ condicionan la degeneración de queratinocitos basales y melanocitos. En la dermis papilar y superficial se encuentran melanófagos que contribuyen a la hipocromía. Los pacientes responden muy bien a la fototerapia, la quimioterapia tópica o los esteroides tópicos, y las lesiones se resuelven con repigmentación, aunque la hipocromía puede persistir. De 24 pacientes con esta condición que reportan Magro et al.,[5] la progresión a MF solo ocurrió en un paciente. En su estudio no se identificó clonalidad.[5] Esta discrasia debe diferenciarse de la parapsoriasis en placas hipopigmentada, la

hipopigmentación posinflamatoria, la hipomelanosis macular progresiva, el vitíligo, la lepra, la tiña versicolor, la sarcoidosis, la pitiriasis alba y, de manera muy importante, de la poco frecuente MF variedad hipopigmentada, que ocurre en pacientes más jóvenes que otros con distintas formas clínicas de MF, y con piel oscura, tal como sucede con los pacientes con esta variedad de discrasia.[6,7]

Las dermatosis purpúricas liquenoides son un grupo de enfermedades idiopáticas que preferentemente afectan las extremidades inferiores y se caracterizan por petequias y coloración ocre. El grupo incluye la púrpura de Schamberg (lesiones en «pimienta de cayena» en las piernas), la de Majocchi (glúteos, muslos y tronco, con placas eritematosas anulares), la de Gougerot-Blum (pápulas que semejan liquen plano y púrpura), el liquen *aureus* (placas solitarias induradas doradas con escama fina en los maléolos mediales) y la eccematoide de Doucas y Kapetanakis (piernas con púrpura y eccema). En ellas se observa un infiltrado en banda, con esclerosis y depósitos de hemosiderina. Usualmente disminuye la expresión de CD7 y de CDL62, como en la MF. Las mismas clonas de linfocitos T se encuentran en múltiples biopsias a lo largo del tiempo, sin identificarse un detonador antigénico.[2,8]

Los pacientes con paniculitis lobulillar linfocítica atípica presentan placas evanescentes que lucen como equimosis, principalmente en la parte proximal de las extremidades; parecen relacionarse con el linfoma de células T subcutáneo tipo paniculitis. El infiltrado lo componen linfocitos levemente atípicos, sin necrosis ni hemofagocitosis como en el linfoma de células T subcutáneo tipo paniculitis, y puede observarse mucina. Se pierde la expresión de CD5, de la selectina CD62L y de CD7. Puede disminuir un poco la relación de linfocitos CD4:CD8 y se expresa β-F1 (marcador del heterodímero $\alpha\beta$ del receptor de células T), que confirma el diagnóstico.[2]

La hiperplasia siringolinfoide con eosinofilia se presenta con placas alopécicas eritematosas o hipopigmentadas, casi siempre con anhidrosis. El infiltrado linfoide se sitúa alrededor de las glándulas sudoríparas ecrinas con hiperplasia variable del epitelio ecrino, y también es foliculotrópico con o sin depósitos de mucina; los linfocitos son de pequeños a medianos, con leve atipia. El exantema laterotorácico unilateral es una variante que se observa en la infancia.[2]

La mucinosis folicular idiopática es primaria o inflamatoria, pero puede tener cambios histológicos de MF mucinosa en la que se observa mucina principalmente en el infundíbulo dentro del folículo piloso, con clonalidad persistente de los linfocitos que infiltran la vaina radicular externa y que se acompañan de eosinófilos; en lugar de mucina puede haber hiperqueratosis y retención de queratina en los folículos, que clínicamente evidencian comedones. Puede ser una sola placa eritematosa túmida o varias pápulas confluentes que predominan en la cara y la piel cabelluda de infantes y adultos jóvenes, no siempre con alopecia, y puede tener resolución espontánea en muchos pacientes, aunque no es posible predecir la evolución.[2]

La variedad crónica de la pitiriasis liquenoide (PLC) tiende a persistir con remisiones y exacerbaciones de brotes de pápulas de color café eritematosas y con escama adherente. Se produce una dermatitis de interfaz con exocitosis de linfocitos pequeños, hiperqueratosis, disqueratosis y extravasación focal de eritrocitos superficial y en la dermis media. No es raro encontrar atipia en el componente linfocitario intraepidérmico, incluyendo la apariencia cerebriforme. Los linfocitos son predominantemente CD4+ y puede detectarse reducción de la expresión de CD7 o CD62L, o de ambos. En un estudio de Magro, et al. se encontró monoclonalidad en el 52 % de las PLC de su serie. Prácticamente no hay eosinófilos en el infiltrado. La progresión a MF sucede en algunos casos.[2]

Las PGP engloban un grupo de lesiones que simulan parches o placas tempranos de MF. Las placas se asientan en los glúteos, el tronco, los muslos, la cara interna de los brazos y la región submamaria. Pueden presentar atrofia y poiquilodermia. Se observa paraqueratosis en un estrato córneo hiperqueratósico e infiltrado perivascular e intersticial de linfocitos pequeños sin atipia cerebriforme significativa; el epidermotropismo afecta a todas las capas de la epidermis, principalmente las más superficiales, donde pueden formarse pseudomicroagregados de Pautrier de linfocitos pequeños e histiocitos; también hay fibroplasia de la dermis papilar. No se observan eosinofilia tisular ni edema, agregados de Pautrier ni colonización basal. Los linfocitos son CD4+ y hay cierta disminución de la expresión, pero no pérdida, de CD7 o CD5 y CD62L; también hay linfocitos CD8+ y CD56+ en cantidad variable. Los linfocitos CD4+ y CD8+ que presentan restricción clonal pueden presentar deleción de CD7 y CD62L. En el estudio de Väkevä, et al.,[9] el 35 % de los pacientes con PGP desarrollaron MF confirmada histológicamente en una media de 6 años. La variedad de parapsoriasis en placas hipopigmentada, poco común, debe diferenciarse de otras leucodermias, en especial de la MF hipopigmentada,[10] dado que las condiciones demográficas y el fototipo de piel

en ambas son muy similares. Se ha considerado una variante de la arapsoriasis de pequeñas placas (PPP).[11]

Finalmente, la eritrodermia clonal, crónica y recalcitrante, se parece mucho a la eritrodermia del síndrome de Sézary, excepto en que carece de una cuenta de células de Sézary mayor de 1000 por mm^2 en sangre periférica y de una relación de CD4:CD8 mayor de 10:1. Los pacientes tienen prurito importante, queratodermia palmoplantar, ectropión, distrofia ungueal y alopecia. El 5 a 10 % de los casos evolucionan a síndrome de Sézary.[2]

En nuestra serie predominaron los casos de discrasia linfoide epiteliotrópica hipopigmentada y de parapsoriasis variedad hipopigmentada; la PLC se presentó sola o con discrasia linfoide epiteliotrópica hipopigmentada, y junto con un caso de parapsoriasis, y tuvimos un solo paciente con púrpura pigmentada. Hemos observado que las discrasias pueden presentarse como una sola variedad o combinarse entre ellas en el mismo paciente. Desconocemos si la asociación entre ellas contribuye al riesgo de progresión a linfomas de células T como la MF.

Todos estos estados precancerosos del LCCT, que son de curso benigno y no siempre preceden al LCCT, se presentan característicamente con inflamación crónica, que condiciona proliferación linfocítica y que hace que poco a poco se adquieran condiciones de proliferación y antiapoptosis, al sufrir expansión clonal. Estos linfocitos proliferan como respuesta a los estímulos de las células presentadoras de antígenos; las citocinas de esta respuesta de las células T reguladoras, a través de la interleucina 10 y del factor transformante beta, explican que el LCCT evolucione de una reacción inflamatoria originada por algún antígeno. Las células clonales probablemente surjan de las células inflamatorias que no pueden responder a mecanismos inmunitarios autorreguladores. Esta expansión clonal conduce a la progresión tumoral con la emergencia de más subclonas agresivas.[2]

Los eventos que hacen que una población de células inflamatorias evolucione a una población celular neoplásica incluyen criterios clínicos, como la progresión a placas y tumores; histológicos y citomorfológicos, como las células atípicas en el contexto de patrones histológicos diferentes; fenotípicos, como la pérdida de los marcadores de diferenciación o la ganancia de los de proliferación; y genotípicos, como la proliferación clonal. Estos procesos de condicionamiento tumoral hacia MF surgen de varios factores individuales y exógenos (antígenos ambientales o superantígenos bacterianos), o de factores endógenos (como las vías de citocinas autocrinas y la interacción de B7/CD28).[12]

La combinación de las características clínicas de esta variante hipopigmentada de las discrasias linfoides, de los datos histopatológicos y de la inmunohistoquímica tiene una sensibilidad de más del 80 % en varios estudios para precisar los diagnósticos.[6] Además, el rearreglo genético que defina la monoclonalidad, la oligoclonalidad o la policlonalidad de estas condiciones resulta de gran ayuda para poder clasificar los casos.[13]

Es nuestra preocupación que muchos casos de MF variedad hipopigmentada puedan ser confundidos con discrasias linfoides, principalmente con la variedad hipopigmentada, que son de curso benigno y que puedan ser diagnosticadas como MF, y por lo tanto ser sobretratadas con terapias agresivas que no son necesarias; o bien, en el caso contrario, que dejemos pasar el diagnóstico de las MF hipopigmentadas bien establecidas, considerándolas benignas, y que entonces progresen a fases más avanzadas y causen mayor morbilidad a los pacientes. No documentamos progresión a MF durante el tratamiento ni en el seguimiento en ninguno de nuestros casos.

Tratamiento

La radiación ultravioleta es un tratamiento aceptado universalmente para la psoriasis, otras enfermedades inflamatorias de la piel y algunos linfomas cutáneos en sus fases tempranas o en sus fases precursoras (como las discrasias linfoides). Sus efectos se deben a los cambios que ocasionan al ADN de las células de la piel, en sus proteínas y sus lípidos, en la señalización celular y en la expresión genética a través de la liberación de citocinas y de factores de crecimiento. De este modo, los linfocitos radiados sufren apoptosis cuando se rebasan los mecanismos de detención del ciclo celular y reparación molecular que causa la radiación. Ejerce efectos de inmunomodulación y antiproliferación. En este principio se basan las respuestas terapéuticas de las discrasias linfoides epiteliotrópicas y de los linfomas de células T cutáneos en fases tempranas.

Las discrasias linfoides han sido tratadas con éxito con fototerapia en sus diferentes modalidades, con el objeto de evitar su progresión a LCCT. No existen protocolos específicos para estas condiciones cutáneas, pero se han descrito los mismos para el LCCT y la parapsoriasis en placas. Los tratamientos para infantes y adolescentes con MF se basan en las estrategias usadas en los pacientes adultos y de acuerdo con su

estadificación.[14] La fotoquimioterapia y la fototerapia se indican para las fases tempranas de los LCCT, es decir, para los estadios IA, IB y IIA de la MF; ambas modalidades adquieren carácter paliativo en estadios más avanzados.[15-17]

Las respuestas completas con NB-UVB en el LCCT en fases tempranas tienen un rango del 54 al 90 %. Para los pacientes con MF sin terapia de mantenimiento, el índice de recaídas va del 29 al 100 %, con un tiempo libre de enfermedad de 5.9 a 14.5 meses. Para quienes han tenido mantenimiento, los índices de recidiva son del 4 al 83 %, con un tiempo libre de lesiones de 3 a 26 meses, por lo que hay cierto beneficio con la terapia de mantenimiento.[3] Todos nuestros pacientes, tanto los tratados con PUVA como los que recibieron NB-UVB, no han presentado recaídas al momento de esta publicación; algunos apenas con 4 semanas de suspensión de tratamiento y otros con un poco más de 10 años de seguimiento sin tratamiento.

En un estudio retrospectivo de Väkevä, et al.[8] se trataron pacientes con PGP, PPP y MF con fototerapia. Al final del estudio, no hubo diferencia significativa entre los grupos tratados con radiación ultravioleta y los no tratados en relación con el desarrollo de MF, tanto en PPP como en PGP, ni en la tendencia a la remisión en los pacientes tratados con o sin fototerapia; por otro lado, sus resultados arrojan el hecho de que la fototerapia no es dañina para los pacientes con parapsoriasis, y que la mayoría de los pacientes con PPP, como los de PGP, curan. La remisión más larga que conseguimos en nuestro grupo de pacientes es de 10 años; esta paciente tenía diagnóstico de parapsoriasis y recibió PUVA de tratamiento. No existe un consenso uniforme sobre cuál es el tiempo de remisión para considerar la curación de la enfermedad.

La NB-UVB tiene un muy buen perfil de seguridad, pero debido a la falta de evidencia, tanto la PUVA como la NB-UVB no han sido aprobadas para su uso en pacientes infantes con diferentes condiciones de piel, como la psoriasis. Sin embargo, las guías de tratamiento de la psoriasis indican que la fototerapia con NB-UVB puede ser una terapia segura en pacientes infantes seleccionados.[18] En la serie que presentamos aplicamos a 9 de los 11 pacientes esta modalidad de tratamiento, sin más efectos secundarios que sequedad de la piel y prurito. Ocho pacientes eran menores de 18 años (Figura 4 A y B).

Aunque Lambroza, et al.[16] reportaron en 1995 remisiones completas y rápidas en seis de siete pacientes con MF hipopigmentada tratados con PUVA,[16] y la modalidad de baño-PUVA es una buena opción para tratar las MF foliculotrópicas, especialmente del tipo superficial, y las fases tempranas de MF refractarias al tratamiento con NB-UVB sin los efectos sistémicos secundarios de los psoralenos orales, principalmente los oculares,[17] la elección actualmente es NB-UVB. Ventajosamente, la NB-UVB no requiere el uso de fotosensibilizadores como los psoralenos para la PUVA, y parece que tiene menor potencial carcinógeno. También tiene mayores efectos inmunosupresores que la NB-UVB, en comparación con la PUVA.[19] Hofer, et al.[20] reportaron, en 1999, una serie de seis casos de MF en estadios tempranos y 14 con PPP, en la que por los excelentes resultados obtenidos con la terapia con NB-UVB se consideró a esta como el tratamiento de primera elección. Los pacientes fueron tratados tres o cuatro veces por semana, por 5-10 semanas, y se obtuvo remisión en 19 de ellos después de un promedio de 20 sesiones, con recaídas en todos los pacientes después de un tiempo promedio de 6 meses. Así mismo, Clark, et al.[21] reportaron en el año 2000 resultados similares y recomendaciones al tratar a ocho pacientes con MF en fases tempranas con NB-UVB. Sus pacientes recibieron el tratamiento tres veces por semana, con remisión clínica completa después de 9 semanas, con un promedio de 26 sesiones, y una duración de la remisión de 20 meses en promedio. Gathers et al.,[22] de 24 pacientes con MF en fases tempranas tratados con NB-UVB, alcanzaron remisión completa en 13 (54.2 %), en 7 (29.2 %) respuesta parcial y en 4 (16.7 %) no obtuvieron respuesta. Cuatro de los pacientes con respuesta completa tuvieron recaída en un promedio de 12.5 semanas. Boulos, et al.[14] hicieron una descripción de 34 pacientes con MF de inicio en menores de 20 años, en la que en 21 de ellos tuvieron un índice de respuesta a la NB-UVB del 81 %.

El tratamiento con NB-UVB puede combinarse con esteroides tópicos y sigue siendo una opción segura, ya que los agentes alquilantes no se recomiendan debido a la carcinogenicidad asociada y los potenciales riesgos a largo plazo.[14]

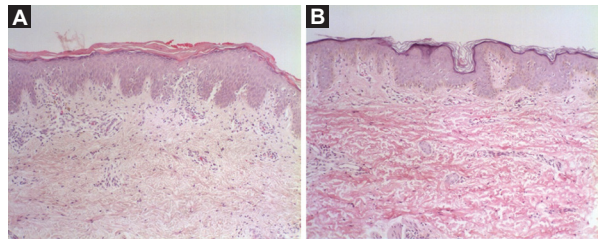

Figura 4. *Mejoría histológica evidente de la discrasia linfoide epiteliotrópica después de 5 meses de tratamiento con NB-UVB.* **A:** *antes del tratamiento.* **B:** *después del tratamiento.*

Dos pacientes de la presente serie fueron tratados con PUVA, ya que anteriormente los psoralenos se encontraban disponibles; más tarde, debido a la carencia de estos y a las razones antes expuestas, los otros pacientes se trataron con NB-UVB, con muy buen perfil de seguridad y sin efectos secundarios ni complicaciones, excepto piel seca y prurito ocasionales; el único caso de quemadura se debió a deficiencias en el uso del protector solar. Todos los pacientes recibieron emolientes y algunos otros esteroides de mediana a alta potencia.

Conclusión

En la evaluación de los pacientes con lesiones hipopigmentadas idiopáticas debemos considerar que requieren biopsia y seguimiento para evaluar su clasificación en los estados discrásicos monoclonales u oligoclonales con posibilidad de evolución a MF, y también para evaluar la respuesta al tratamiento.

En este estudio presentamos 11 pacientes con discrasia linfoide de células T epiteliotrópica, seis de ellos con la variedad hipopigmentada, uno con PLC, uno con discrasia linfoide epiteliotrópica hipopigmentada y PLC, uno con púrpura pigmentada, uno con parapsoriasis hipopigmentada y uno más con parapsoriasis hipopigmentada y PLC, que fueron exitosamente tratados con seguridad con radiación ultravioleta, siendo todos ellos jóvenes, siete menores de 18 años (edades a las que predominantemente afectan las discrasias linfoides epiteliotrópicas (DEL)), y los otros dos pacientes tenían 30 y 54 años. El índice de progresión y conversión a MF que observamos en nuestro trabajo fue nulo, por lo que no se equipara al de la conversión reportada de PPP a MF, del 10 %[8] vs. el 35 % en PGP.[11]

El objetivo del tratamiento de estos pacientes con fototerapia fue llevarlos a un estado de remisión completa. Es también objetivo del tratamiento el conseguir que los periodos de remisión sean lo más largos posible para que las recaídas se presenten lejanamente, y que si estas se van a presentar, sean de la misma o menor intensidad. Si tal fuera el caso, los pacientes deben recibir de nuevo ciclos de fototerapia para volver a un estado de remisión y minimizar ese riesgo de progresión a LCCT. Al momento del corte para realizar este trabajo, ninguno de nuestros pacientes mostró recaída ni ha requerido, por lo tanto, otros ciclos de tratamiento. La remisión más larga conseguida es de 10 años. Las respuestas parciales que obtuvimos se debieron al tiempo corto de tratamiento de dos pacientes, en quienes esperamos respuesta completa con mayor número de sesiones, y a la inconstancia e irregularidad en la asistencia al tratamiento en otro paciente.

La fototerapia es útil y segura como tratamiento para las discrasias linfoides epiteliotrópicas.

Bibliografía

1. Pimpinelli N, Olsen EA, Santucci M, Vonderheid E, Haeffner AC, Stevens S, et al. International Society for Cutaneous Lymphoma. Defining early mycosis fungoides. J Am Acad Dermatol. 2005;53:1053-65.
2. Guitart J, Magro C. Cutaneous T-cell lymphoid dyscrasia. A unifying term for idiopathic chronic dermatoses with persistent T-cell clones. Arch Dermatol. 2007;143:921-32.
3. Olsen EA, Hodak E, Anderson Th, Carter JB, Henderson M, Cooper K, et al. Guidelines for phototherapy of mycosis fungoides and Sézary syndrome syndrome: a consensus statement of the United States Cutaneous Lymphoma Consortium. J Am Acad Dermatol. 2016;74:27-48.
4. Magro CM, Sachdeva MP, Crowson AN, Barusevicius A, Baran PN, Kovatich AJ. The application of a monoclonal antibody to CD62L on paraffin-embedded tissue samples in the assessment of the cutaneous T-cell infiltrates. J Cutan Pathol. 2005;32:12-20.
5. Magro CM, Hagen JW, Crowson AN, Liu YC, Mihm M, Drucker NM, et al. Hypopigmented interface T-cell discrasia: a form of cutaneous T-cell discrasia distinct from hypopigmented mycosis fungoides. J Dermatol. 2014:41:609-17.
6. Abdel-Halim M, El-Nabarawy E, El Nemr R, Hassan AM. Frequency of hypopigmented mycosis fungoides in Egyptian patients presenting with hypopigmented lesions of the trunk. Am J Dermatopathol. 2015;0:1-7.
7. Akaraphanth R, Douglass MC, Lim HW. Hypopigmented mycosis fungoides: treatment and a 6 1/2-year follow-up of 9 patients. J Am Acad Dermatol. 2000;42:33-9.
8. Magro CM, Schaefer JT, Crowson AN, Li J, Morrison C. Pigmented purpuric dermatosis: classification by phenotypic and molecular profiles. Am J Clin Pathol. 2007;128:218-29.
9. Väkevä L, Sarna S, Vaalasti A, Pukkala E, Kariniemi A-L, Ranki A. A retrospective study of the probability of the evolution of parapsoriasis en plaques into mycosis fungoides. Arch Derm Venereol. 2005;85:318-23.
10. Castano E, Glick S, Wolgast L, Naeem R, Sunkara J, Elston D, et al. Hypopigmented mycosis fungoides in childhood and adolescence: a long-term retrospective study. J Cutan Pathol. 2013;40:924-34.
11. El-Darouti MA, Fawzy MM, Hegazy RA, Abdel Hay RM. Hypopigmented parapsoriasis en plaque, a new, overlooked member of the parapsoriasis family: a report of 34 patients and a 7-year experience. J Am Acad Dermatol. 2012;67:1182-8.
12. Burg G, Dummer R, Haeffner A, Kempk W, Kadin M. From inflammation to neoplasia. Mycosis fungoides evolves from reactive inflammatory conditions (lymphoid infiltrates) transforming into neoplastic plaques and tumors. Arch Dermatol. 2001;137:949-52.
13. Klemke C-D, Dippel E, Dembinski A, Pönitz N, Assaf C, Hummel M, et al. Clonal T cell receptor γ-chain gene rearrengement by PCR-based GeneScan analysis in the skin and blood of patients with parapsoriasis and early-stage micosis fungoides. J Pathol. 2002;197:348-54.
14. Boulos S, Vaid R, Aladily TN, Ivan DS, Talpur R, Duvic M. Clinical presentation, immunopathology, and treatment of juvenile-onset mycosis fungoides: a case series of 34 patients. J Am Acad Dermatol. 2014;71:1117-26.
15. Carrascosa JM, Gardeazábal J, Pérez-Ferriols A, Alomar A, Manrique P, Jones-Caballero M, et al. Documento de consenso sobre fototerapia: terapias PUVA y UVB de banda estrecha. Actas Dermosifiliogr. 2005;96:635-58.
16. Lambroza E, Cohen SR, Phelps R, Lebwohl M, Braverman IM, DiCostanzo D. Hypopigmented variant of mycosis fungoides: demography, histopathology, and treatment of seven cases. J Am Acad Dermatol. 1995;32:987-93.
17. Pavlotsky F, Hodak E, Amitay DB, Barzilai A. Role of bath psoralen plus ultraviolet A in early-stage mycosis fungoides. J Am Acad Dermatol. 2014;71:536-41.
18. Lacy-Niebla RM, Poletti-Vázquez ED, Aguilar-Donis A. Infantes con psoriasis: ¿fototerapia? Dermatologia CMQ. 2016;14:228-31.
19. Young AR. Carcinogenicity of UVB phototherapy assessed. Lancet. 1995;345:1431-2.
20. Hofer A, Cerroni L, Kerl H, Wolf P. Narrowband (311-nm) UVB therapy for small plaque parapsoriasis and early-stage mycosis fungoides. Arch Dermatol. 1999;135:1377-80.
21. Clark C, Dawe R, Evans A, Lowe G, Ferguson J. Narrowband TL-01 phototherapy for patch-stage mycosis fungoides. Arch Dermatol. 2000;136:748-52.
22. Gathers RC, Scherschun L, Malick F, Fivenson DP, Lim HW. Narrowband UVB phototherapy for early-stage mycosis fungoides. J Am Acad Dermatol. 2002;47:191-7.

Índices para la evaluación de la resistencia a la insulina en individuos mexicanos sin diabetes

Paloma Almeda-Valdés,[1,2] Omar Y. Bello-Chavolla,[2,3] César R. Caballeros-Barragán,[1] Donají V. Gómez-Velasco,[2] Tania Viveros-Ruiz,[2] Arsenio Vargas-Vázquez[2,3] y Carlos A. Aguilar-Salinas[1, 2]

[1]Departamento de Endocrinología y Metabolismo; [2]Unidad de Investigación de Enfermedades Metabólicas. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán; [3]Programa PECEM, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad de México, México

Resumen

Objetivo: *Evaluar la correlación entre índices subrogados de resistencia a la insulina y el valor M obtenido mediante pinza euglucémica-hiperinsulinémica, así como su sensibilidad, especificidad y valores predictivos positivo y negativo, en mexicanos sin diabetes.* **Método:** *Se realizó una pinza euglucémica-hiperinsulinémica en individuos con glucosa en ayuno y hemoglobina glucosilada normales. Se estimaron los índices HOMA-IR, QUICKI, HOMA2%S, TyG, TyG*índice de masa corporal (IMC) y triglicéridos/colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad. Se estimaron coeficientes de correlación de Pearson entre los resultados y el valor M ajustado por masa libre de grasa. Se construyeron curvas ROC para evaluar su desempeño y se estimaron la sensibilidad, la especificidad y los valores predictivos de los índices.* **Resultados:** *Se incluyeron 57 individuos, el 68.4 % mujeres, de 32.9 ± 11 años, con IMC de 26.5 ± 3.9 kg/m^2. El índice subrogado con mejor correlación con el valor M fue HOMA2%S (r = 0.428), con la mayor área bajo la curva ROC (0.683; intervalo de confianza del 95 %: 0.503-0.864) HOMA-IR, y con mejor sensibilidad (92.8 %) y especificidad (51.1 %) TyG*IMC.* **Conclusiones:** *Los índices subrogados para estimar la resistencia a la insulina muestran una correlación significativa con el valor M obtenido con el método de referencia. Se requieren más estudios para determinar puntos de corte en población mexicana.*

PALABRAS CLAVE: *Pinza euglucémica-hiperinsulinémica. HOMA-IR. QUICKI. HOMA2%S. Índice TyG. Índice TG/HDL.*

Abstract

Objective: *To evaluate the correlation between subrogate index for the evaluation of insulin resistance with the M value obtained with the euglycemic-hyperinsulinemic clamp as well as their sensitivity, specificity, and positive and negative predictive values.* **Method:** *The euglycemic-hyperinsulinemic clamp was performed in subjects having both normal fasting glucose and glycated hemoglobin concentrations. HOMA-IR, QUICKI, HOMA2%S, TyG, TyG*body mass index (BMI) and triglyceride/HDL indexes were calculated. Correlations coefficients were estimated between indexes results and the M-value adjusted by fat-free mass. Areas under the ROC curve were constructed to evaluate overall performance, sensitivity, specificity and predictive values of the subrogate indexes.* **Results:** *57 subjects, 68.4% women, with a mean age of 32.9 ± 11 years-old were included. The subrogate index with the best correlation with the M value was HOMA2%S (r = 0.428), HOMA-IR had the greatest area under the ROC curve (0.683; 95 % confidence interval: 0.503-0.864) and TyG*BMI the best sensitivity (98.2 %) and specificity (51.1 %).* **Conclusions:** *The surrogated indexes for the evaluation of insulin resistance show a significant correlation with the M value obtained with the gold standard. Additional studies are required to determine cut-off values in Mexican population.*

KEY WORDS: *Euglycemic-hyperinsulinemic clamp. HOMA-IR. QUICKI. HOMA2%S. TyG index. TG/HDL index.*

Correspondencia:
Carlos A. Aguilar-Salinas
E-mail: caguilarsalinas@yahoo.com

Fecha de recepción: 16-08-2018
Fecha de aceptación: 20-08-2018
DOI: 10.24875/GMM.18004578

Gaceta Med Mex. 2018;154(Suppl 2): S50-S55
Disponible en PubMed
www.gacetamedicademexico.com

Introducción

Los principales procesos regulados por la insulina son la estimulación de la captación de glucosa en el músculo y el tejido adiposo, y la inhibición de la producción hepática de glucosa. El término «resistencia a la insulina» se refiere a una disminución en la respuesta metabólica de las células a la insulina o bien a una incapacidad de la insulina inyectada para disminuir la glucosa sanguínea.[1] La resistencia a la insulina ocasiona alteraciones en la homeostasis de la glucosa y los lípidos. Es una característica de la obesidad y un factor de riesgo para el desarrollo de diabetes tipo 2.[2]

La cuantificación correcta y confiable de la resistencia a la insulina es importante para el diagnóstico, el tratamiento, el pronóstico y la monitorización de pacientes, así como para la evaluación de fármacos. La pinza euglucémica-hiperinsulinémica se considera el método de referencia para evaluar la sensibilidad a la insulina, pero es laboriosa, por lo que solo se realiza en el contexto de estudios de investigación clínica.[3] Debido a que la concentración de glucosa depende del equilibrio entre la producción hepática de glucosa y su utilización, y ya que la insulina es la principal hormona que regula estos procesos, la concentración elevada de glucosa o de insulina en ayuno indican resistencia a la insulina. La hiperinsulinemia tiene una alta correlación con el grado de resistencia a la insulina, y por tal motivo se ha utilizado la medición de insulina en suero, sola o en combinación con mediciones de la glucosa, para estimar la resistencia a la insulina.

El índice subrogado más acostumbrado de resistencia a la insulina en estado de ayuno es el derivado de la fórmula HOMA-R *(homeostasis model assessment for insulin resistance);*[4] sin embargo, existen algunos otros, como el QUICKI *(quantitative insulin check index)*.[5] Asimismo, con la finalidad de evitar la variabilidad y otros problemas que supone la medición de la insulina, se han desarrollado índices de resistencia a la insulina que no utilizan su determinación. Estos índices incluyen el producto de la concentración de glucosa y triglicéridos en ayuno (índice TyG), el producto de la concentración de glucosa, triglicéridos e índice de masa corporal (IMC) (índice TyG*IMC) y el índice de triglicéridos entre la concentración de colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad (HDL) (índice TG/HDL).[6,7]

Los diferentes índices para evaluar la resistencia a la insulina han sido comparados con la pinza euglucémica y han mostrado una correlación adecuada en diversas poblaciones. En 2014, Otten, et al.[8] publicaron un metaanálisis en el cual se evaluó la correlación de diferentes índices de resistencia a la insulina con la pinza euglucémica-hiperinsulinémica. Los resultados de este estudio indicaron que, de los índices en ayuno, el que tenía correlación más fuerte con la pinza era el QUICKI (r = 0.65). El desempeño de dichos índices no ha sido evaluado en población mexicana. El objetivo de este trabajo es evaluar la correlación de los índices subrogados de resistencia a la insulina HOMA-IR, QUICKI, HOMA2%S, índice TyG, índice TyG*IMC y TG/HDL con el valor M obtenido mediante el método de referencia (la pinza euglucémica-hiperinsulinémica), así como estimar su sensibilidad, su especificidad y sus valores predictivos positivo y negativo en una población de individuos mexicanos sin diabetes.

Método

Se trata de un estudio transversal. Se invitó a participar a individuos mexicanos sin diagnóstico de diabetes, de entre 20 y 79 años de edad, con IMC entre 18 y 34.9 kg/m^2, con concentración de glucosa en ayuno < 100 mg/dl y hemoglobina glucosilada (HbA1c) < 5.7 %. Se excluyeron los individuos con antecedentes de enfermedad cardiovascular (cardiopatía isquémica o evento vascular cerebral isquémico), con alguna infección aguda al momento del estudio, embarazo o lactancia, con reporte de pérdida de peso mayor del 10 % en los últimos 3 meses, con tasa de filtrado glomerular estimada inferior a 60 ml/min, atletas de alto rendimiento y aquellos que utilizaran fármacos que pudieran afectar la acción o la secreción de insulina. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ), y se obtuvo el consentimiento por escrito de todos los participantes.

Evaluaciones

Se obtuvo una historia clínica completa, incluyendo el uso de medicamentos, de todos los individuos. Se realizó la medición del peso en una báscula calibrada, y de la estatura en un estadímetro. El IMC se calculó como el peso en kilogramos dividido entre la estatura en metros al cuadrado.

Se obtuvieron muestras de glucosa con ayuno de 12 horas. La concentración de glucosa en ayuno fue determinada utilizando un ensayo colorimétrico (Unicel DxC 600 Synchron Clinical System, Beckman

Coulter), la concentración de insulina en ayuno se determinó utilizando un ensayo de quimioluminiscencia (Beckman Coulter Access 2), y la HbA1c con cromatografía líquida de alto desempeño (Variant II Turbo, BIORAD). Las concentraciones de colesterol total, triglicéridos, colesterol HDL, aspartato aminotransferasa, alanino aminotransferasa y creatinina se midieron con ensayos colorimétricos (Unicel DxC 600 Synchron Clinical System, Beckman Coulter). El colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad (LDL) se calculó con la fórmula de Friedewal cuando la concentración de triglicéridos era < 250 mg/dl.

Composición corporal

Se determinó la masa libre de grasa (MLG) mediante absorciometría dual de rayos X (DXA) con un densitómetro GE Lunar iDXA®.

Índices subrogados

El índice HOMA-IR se estimó con la fórmula del producto de la glucosa en ayuno (en mg/dl) y la insulina en ayuno (en µU/ml) dividido entre la constante 405. El índice HOMA2%S se estimó con el calculador HOMA2 CALCULATOR de la Universidad de Oxford (www.dtu.ox.uk/homacalculator/index/php). El índice QUICKI se estimó mediante la fórmula 1/logaritmo de la insulina en ayuno (en µU/ml) multiplicado por el logaritmo de la insulina en ayuno (en mg/dl). El índice TyG se estimó con la fórmula triglicéridos (en mg/dl) multiplicado por glucosa (en mg/dl) dividido entre 2. El índice TyG*IMC se estimó a partir de la fórmula índice TyG multiplicado por IMC. Finalmente, también se calculó el índice TG/HDL.

Pinza euglucémica-hiperinsulinémica

El procedimiento fue realizado en la Unidad de Investigación de Enfermedades Metabólicas del INCMNSZ. Los individuos acudieron con ayuno de 12 horas. Se canalizó una vena antecubital para la infusión de glucosa e insulina, y otra vena en forma retrógrada en el brazo contralateral para la obtención de las muestras. Se utilizó una caja caliente para la obtención de muestras arterializadas. Se administró un bolo inicial de 200 mU de insulina por metro cuadrado de superficie corporal por minuto, durante 5 minutos, seguido de otro bolo de 100 mU por metro cuadrado de superficie corporal por minuto, durante 5 minutos más, y posteriormente se continuó con una infusión constante de 50 mU de insulina por metro cuadradode superficie corporal durante todo el procedimiento. Se administró una infusión de solución glucosada al 20 % a una velocidad de infusión variable, con el objetivo de mantener las concentraciones de glucosa en aproximadamente 100 mg/dl. La medición de la glucosa se realizó cada 10 minutos con un analizador automatizado (Yellow Springs Instruments 2900). La sensibilidad a la insulina se determinó como la velocidad de infusión de glucosa (valor M) y se obtuvo durante los últimos 30 minutos del procedimiento en estado estable.

Análisis estadístico

Se determinó la distribución de las variables dimensionales utilizando la prueba de Shapiro-Wilk. Estas se describen con promedios y desviación estándar, o mediana e intervalo intercuartil, de acuerdo con su distribución. Se realizaron correlaciones bivariadas y se estimaron coeficientes de correlación de Pearson entre los diferentes índices subrogados y el valor M ajustado por la MLG, realizando transformación logarítmica en el caso de variables con distribución no normal. Se calculó el área bajo la curva (AUC) ROC *(receiver operating characteristic)* y se realizaron tablas de 2 × 2 para estimar la sensibilidad, la especificidad y los valores predictivos negativo y positivo de cada uno de los índices subrogados. Se calculó un tamaño de muestra de 50 individuos, estimando una correlación de al menos 0.58 entre los índices subrogados y el valor M ajustado con un poder del 80 % y un error alfa de 0.05. El análisis estadístico se realizó con el programa estadístico SPSS versión 21.

Resultados

Se incluyeron 57 individuos, el 68 % mujeres, con un promedio de edad de 33 años. En la Tabla 1 se muestran las características generales de la población estudiada.

Sensibilidad a la insulina

El valor M ajustado por peso fue de 8.2 ± 2.9 mg/min, mientras que el valor M ajustado por la MLG fue de 13.3 ± 4.7 mg/min. El índice HOMA promedio en la población fue de 1.71 ± 1.06. Los resultados de los índices subrogados para la evaluación de la resistencia a la insulina estudiados se muestran en la Tabla 2.

Tabla 1. Características generales de la población estudiada (n = 57)

Variable	Resultado
Sexo	
Femenino	39; 68.4%
Masculino	18; 31.6%
Edad, años	32.9 ± 11
IMC, kg/m^2	26.5 ± 3.9
Glucosa en ayuno, mg/dl	90.0 ± 8.2
Insulina en ayuno, µU/ml	7.5 ± 4.5
HbA1c, %	5.1 ± 0.36
Triglicéridos, mg/dl	125.8 ± 73.3
Colesterol total, mg/dl	177.8 ± 35.0
Colesterol LDL, mg/dl	106.6 ± 28.2
Colesterol HDL, mg/dl	45.3 ± 9.7
Creatinina, mg/dl	0.70 ± 0.18
Alanino aminotransferasa, U/l	26.5 ± 14.5
Aspartato aminotransferasa, U/l	23.8 ± 8.8

Datos expresados como número y porcentaje o promedio ± desviación estándar.
HbA1c: hemoglobina glucosilada; HDL: lipoproteínas de alta densidad; IMC: índice de masa corporal; LDL: lipoproteínas de baja densidad.

Tabla 2. Sensibilidad a la insulina en la población estudiada obtenida mediante la pinza euglucémica-hiperinsulinémica y los índices subrogados (n = 57)

Variable	Resultado
Valor M, mg/min	567.7 ± 210.9
Valor M ajustado por peso, mg/min/kg	8.22 ± 2.96
Valor M ajustado por MLG, mg/min/kg de MLG	13.36 ± 4.76
HOMA-IR	1.71 ± 1.06
HOMA2%S	49.7 (16.9-71.3)
QUICKI	0.33 ± 0.04
TyG	8.52 ± 0.57
TyG*IMC	227.1 ± 43.0
TG/HDL	3.13 ± 2.32

Datos expresados como promedio ± desviación estándar o mediana (intervalointercuartilar).
MLG: masa libre de grasa.

El resultado de todos los índices subrogados mostró una correlación significativa con el valor M ajustado por MLG obtenido mediante la pinza. La mejor correlación con el valor M ajustado por MLG fue con el índice HOMA2%S (r = 0.428), y la correlación más baja fue con el índice QUICKI (r = 0.348). En la Tabla 3 se muestran los coeficientes de correlación de Pearson entre los índices subrogados y el valor M ajustado por MLG.

Tabla 3. Correlación entre los índices subrogados de resistencia a la insulina y el valor M ajustado por masa libre de grasa

	Coeficiente de correlación de Pearson*
HOMA-IR	−0.357
QUICKI	0.348
HOMA2%S	0.428
TyG	−0.390
TyG*IMC	−0.358
TG/HDL	−0.385

*Todas las correlaciones mostraron significancia estadística (p < 0.001).

Tabla 4. Áreas bajo la curva ROC de los índices subrogados de resistencia a la insulina

Índice	Área bajo la curva ROC
HOMA-IR	0.683 (0.503-0.864)
QUICKI	0.678 (0.500-0.856)
HOMA2%S	0.648 (0.463-0.834)
TyG	0.596 (0.418-0.773)
TyG*IMC	0.631 (0.469-0.794)
TG/HDL	0.602 (0.431-0.773)

Se calculó el AUC ROC para cada uno de los índices considerando el percentil 25 del valor M ajustado por MLG, que correspondió a 6.39 mg/min/kg de MLG, para la identificación de resistencia a la insulina. Los índices con mayor AUC fueron HOMA-IR (0.683) y QUICKI (0.678). Los resultados se muestran en la Tabla 4.

Para cada uno de los índices subrogados se determinó el punto de corte con mayor sensibilidad y especificidad, y posteriormente se calcularon los valores predictivos positivo y negativo de cada uno de estos. El índice con mayor sensibilidad y especificidad fue el índice TyG*IMC. El índice con mayor especificidad fue el HOMA2%S. Los índices QUICKI y TG/HDL fueron los que mostraron menores sensibilidad y especificidad. En la Tabla 5 se muestran estos resultados.

Discusión

En el presente estudio se evaluó el desempeño de diferentes índices subrogados para evaluar resistencia a la insulina, considerando como referencia el valor M ajustado por MLG obtenido con la pinza euglucémica-hiperinsulinémica en individuos mexicanos sin diabetes. El índice con mejor desempeño fue el índice TyG*IMC. Sin embargo, las AUC ROC fueron

Tabla 5. Punto de corte con mejor desempeño de cada índice subrogado, y sensibilidad, especificidad y valores predictivo positivo y negativo de cada uno

Índice	Punto de corte	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	VPP (%)	VPN (%)
HOMA-IR	1.22	84.6	48.8	33.3	91.3
QUICKI	0.345	57.1	30.2	21.0	68.4
HOMA2S%	50.6	42.8	76.7	37.5	80.5
TyG	8.17	85.7	32.5	29.2	87.5
TyG*IMC	208	92.8	51.1	38.2	95.6
Triglicéridos/HDL	1.97	49.2	27.0	23.2	67.4

VPN: valor predictivo negativo; VPP: valor predictivo positivo.

modestas, lo cual representa una limitante del uso de los índices subrogados evaluados.

Los puntos de corte con mayor sensibilidad y especificidad identificados en el presente estudio difieren de los identificados en otras publicaciones. El punto de corte del índice HOMA para identificar resistencia a la insulina varía ampliamente en diversas poblaciones según la edad, el origen étnico, el sexo y el estado de salud, entre otras variables, y va desde 1.7 en japoneses hasta 3.8 en una población de Francia.[9] El punto de corte con mejor sensibilidad obtenido en este estudio fue de 1.22; sin embargo, se debe reconocer su baja especificidad (48.8 %). El coeficiente de correlación obtenido entre este índice y el valor M ajustado por MLG obtenido con la pinza (r = −0.357) fue menor que el descrito en la literatura.[8,10] En el caso del índice QUICKI también obtuvimos un punto de corte y un coeficiente de correlación menores que lo descrito en previas publicaciones. En el estudio de Otten, et al.[8] el coeficiente de correlación obtenido fue de 0.61, en contraste con 0.348 en nuestro estudio. En cuanto al índice HOMA2S%, el coeficiente de correlación encontrado, de 0.428, es similar al de otras poblaciones. Finucane, et al.[11] reportaron una correlación semejante en un estudio que incluyó individuos caucásicos.

El índice TyG fue evaluado previamente por Guerrero-Romero, et al.[12] en una población mexicana sin diabetes. En su estudio encontraron una mejor correlación (r = −0.670) entre el índice TyG y el subgrupo de individuos, pero el ajuste para el valor M se realizó con el peso corporal total en lugar de con la MLG. El mejor punto de corte para este índice fue de 4.68, con una sensibilidad del 96.5 % y una especificidad del 85 %.[12]

El índice TG/HDL ha sido menos estudiado. Sumner, et al.,[13] en una población de individuos afroamericanos, describieron un AUC con este índice de 0.560 para la estimación de resistencia a la insulina, concluyendo que no representa un índice útil en esta población.

Se debe reconocer que, aunque el número de individuos evaluados se calculó para lograr suficiente poder, es pequeño para poder extrapolar los resultados a toda la población mexicana. Además, el IMC de la población correspondió a sobrepeso, lo cual también puede limitar la extrapolación de los resultados a poblaciones con peso normal u obesidad.

Entre las fortalezas de este estudio pueden enumerarse el uso de la pinza euglucémica-hiperinsulinémica como método de referencia para evaluar la resistencia a la insulina. Además, se contó con la determinación de la MLG mediante DXA, lo que proporciona un estimado más preciso de la resistencia a la insulina ajustando para las diferencias que se pueden encontrar por la distribución de la grasa corporal.[14,15] Finalmente, se incluyó una muestra relativamente homogénea, pues se excluyeron casos con diabetes o glucosa anormal de ayuno. La participación de casos con disglucemia es un error común en estudios similares al nuestro. Como resultado, la dispersión de las variables es muy grande, lo que agrega incertidumbre a los resultados.

Conclusiones

Los índices subrogados para la evaluación de la resistencia a la insulina mostraron correlaciones significativas con el valor M ajustado para la MLG obtenido con la pinza euglucémica-hiperinsulinémica. El índice con mayor AUC fue el HOMA-IR, y el que tuvo mejores sensibilidad y especificidad fue el índice TyG*IMC con un punto de corte de 227. La replicación y la generalización de estos resultados será motivo de futuros estudios que permitan establecer puntos de corte para estos índices en población mexicana.

Bibliografía

1. Reaven GM. The insulin resistance syndrome: definition and dietary approaches to treatment. Ann Rev Nutr. 2005;25:391-406.
2. Gastaldelli A, Gaggini M, DeFronzo RA. Role of adipose tissue insulin resistance in the natural history of type 2 diabetes: results from the San Antonio Metabolism Study. Diabetes. 2017;66:815-22.
3. DeFronzo RA, Tobin JD, Andres R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. Am J Physiol. 1979;237:E214-23.
4. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. Diabetologia. 1985;28:412-9.
5. Katz A, Nambi SS, Mather K, Baron AD, Follmann DA, Sullivan G, et al. Quantitative insulin sensitivity check index: a simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans. J Clin Endocrinol Metab. 2000;85:2402-10.
6. Abbasi F, Reaven GM. Comparison of two methods using plasma triglyceride concentration as a surrogate estimate of insulin action in nondiabetic subjects: triglycerides x glucose versus triglyceride/high-density lipoprotein cholesterol. Metabol Clin Exp. 2011;60:1673-6.
7. Simental-Mendia LE, Rodríguez-Morán M, Guerrero-Romero F. The product of fasting glucose and triglycerides as surrogate for identifying insulin resistance in apparently healthy subjects. Metab Syndr Relat Disord. 2008;6:299-304.
8. Otten J, Ahren B, Olsson T. Surrogate measures of insulin sensitivity vs the hyperinsulinaemic-euglycaemic clamp: a meta-analysis. Diabetologia. 2014;57:1781-8.
9. Tang Q, Li X, Song P, Xu L. Optimal cut-off values for the homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) and pre-diabetes screening: developments in research and prospects for the future. Drug Discov Ther. 2015;9:380-5.
10. Wallace TM, Levy JC, Matthews DR. Use and abuse of HOMA modeling. Diabetes Care. 2004;27:1487-95.
11. Finucane FM, Luan J, Wareham NJ, Sharp SJ, O'Rahilly S, Balkau B, et al. Correlation of the leptin: adiponectin ratio with measures of insulin resistance in non-diabetic individuals. Diabetologia. 2009;52:2345-9.
12. Guerrero-Romero F, Simental-Mendia LE, González-Ortiz M, Martínez-Abundis E, Ramos-Zavala MG, Hernández-González SO, et al. The product of triglycerides and glucose, a simple measure of insulin sensitivity. Comparison with the euglycemic-hyperinsulinemic clamp. J Clin Endocrinol Metab. 2010;95:3347-51.
13. Sumner AE, Finley KB, Genovese DJ, Criqui MH, Boston RC. Fasting triglyceride and the triglyceride-HDL cholesterol ratio are not markers of insulin resistance in African Americans. Arch Intern Med. 2005; 165:1395-400.
14. Bokemark L, Froden A, Attvall S, Wikstrand J, Fagerberg B. The euglycemic hyperinsulinemic clamp examination: variability and reproducibility. Scand J Clini Lab Invest. 2000;60:27-36.
15. Ferrannini E, Mari A. How to measure insulin sensitivity. J Hypertens. 1998;16:895-906.

Mejora del desenlace funcional en pacientes con ictus: experiencia de una unidad de cuidados neurovasculares

Fernando Góngora-Rivera, Alan Baltazar Treviño-Herrera, Alejandro González-Aquines, Adolfo César Cordero-Pérez, Carlos Rodrigo Cámara-Lemarroy, Adrián Infante-Valenzuela, Erick García-Valadez y Héctor Jorge Villarreal-Velázquez; NeuroVasc-HU y GECEN Investigators†*

Departamento de Neurología, Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey, Nuevo León, México

**NeuroVasc-HU: Alejandro Marfil-Rivera, Héctor Ramón-Martínez, Rómulo Ramírez, Ricardo Rangel-Guerra, Héctor J. Villarreal-Montemayor, Alfonso Gil-Valadez, Xochitl Ortiz, Óscar Cavazos, Victoria Montes, Donato Cantú, Antonio Anaya, Hazael Flores, Héctor Julián-Calderón, Anally Soto-García, Mildred Gutiérrez, Ana Lucía-Herrera, Walter Muruet, Sergio Saldivar-Davila, Daniela Treviño-Herrera y Jonathan Rocha.*

†GECEN Investigators: Humberto Leal-Bailey, Mezli Espinosa-Ortega, Nicolás Escobedo-Zuñiga, Denisse Martínez-Roque y Mario Cristóbal-Niño.

Resumen

Antecedentes y objetivo: *Las unidades de cuidados neurovasculares (UCN) impactan favorablemente en el pronóstico funcional del paciente con ictus en comparación con las salas de internamiento general. La efectividad de las UCN en México no ha sido evaluada. Nuestro objetivo fue determinar el impacto que tiene una UCN en un hospital académico de tercer nivel del noreste de México.* **Método:** *Estudio de cohorte prospectivo, observacional y analítico. La población fue dividida en dos periodos: el primero consistió en aquellos pacientes ingresados antes de la implementación de la UCN (2008-2010), y el segundo consistió en pacientes ingresados posterior a la implementación de la UCN (2010-2014). Se evaluó el estado funcional al egreso y a los 3 meses.* **Resultados y conclusiones:** *Se incluyeron 598 pacientes (periodo 1: 246; periodo 2: 352). En el periodo 2 se incrementó la profilaxis de trombosis venosa profunda (razón de momios [RM]: 3.235; intervalo de confianza del 95 % [IC 95 %]: 2.18-4.80; p = 0.01) y se redujeron la estancia hospitalaria (RM: 0.42; IC 95 %: 0.29-0.62; p = 0.01) y la discapacidad funcional grave (Rankin ≥ 3) a los 3 meses de seguimiento (RM: 0.42; IC 95 %: 0.29-0.62; p = 0.01). La implementación de una UCN mejoró el desenlace funcional a 3 meses y disminuyó los días de estancia intrahospitalaria de pacientes con ictus.*

PALABRAS CLAVE: *Ictus. Unidad neurovascular. Pronóstico funcional.*

Abstract

Background and objective: *Neurovascular care units (NCU) have a positive impact on the functional prognosis of stroke patients. The effectiveness of NCUs in Mexico has not been evaluated. Our objective was to determine the impact of an NCU in a third-level academic hospital in northeastern of Mexico.* **Method:** *We performed a prospective observational, analytic cohort study. The population was divided into two periods: the first one consisted of those patients admitted before the implementation of the NCU (2008-2010), and the second period consisted of patients admitted after the implementation of the UCN (2010-2014). Functional status was assessed with the modified Rankin scale at discharge and 3 months.* **Results and conclusions:** *598 patients were included (period 1: 246; period 2: 352). Patients in period 2 had a higher deep venous thrombosis prophylaxis (odds ratio [OR]: 3.235; 95 % confidence interval [95 % CI]: 2.18-4.80; p = 0.01), a shorter hospital stay (OR: 0.42; 95 % CI: 0.29-0.62; p = 0.01) and less severe disability (Rankin ≥ 3) at 3 months of follow-up (OR: 0.42; 95 % CI: 0.29-0.62; p = 0.01). The implementation of an NCU in a third-level academic hospital improved the functional outcome at 3 months and decreased the days of in-hospital stay of patients with stroke.*

KEY WORDS: *Stroke. Stroke care unit. Functional outcome.*

Correspondencia:
Fernando Góngora-Rivera
E-mail: fernando.gongora@hotmail.com

Fecha de recepción: 16-08-2018
Fecha de aceptación: 20-08-2018
DOI: 10.24875/GMM.18004579

Gaceta Med Mex. 2018;154(Suppl 2): S56-S60
Disponible en PubMed
www.gacetamedicademexico.com

Introducción

La enfermedad vascular cerebral es la primera causa de discapacidad y la segunda causa de muerte en el mundo.[1] Su forma aguda y de presentación súbita es denominada ictus según el diccionario de la Real Academia Española, equivalente al término en inglés *stroke*. En México, la incidencia acumulada es de 232.2 por cada 100 000 personas, mientras que la prevalencia en mayores de 60 años es de 18.2 por cada 1000 personas.[2] El ictus isquémico, denominado también infarto cerebral, es considerado un problema de salud pública debido a su impacto clínico y socioeconómico.[3]

Las unidades de cuidados neurovasculares (UCN) están especialmente diseñadas para el cuidado integral de pacientes con ictus, y se han asociado con mejores desenlaces clínicos en comparación con las salas de internamiento general (SIG). Diversos metaanálisis han comparado las UCN contra las SIG, demostrando una reducción en la discapacidad y la mortalidad intrahospitalaria en las UCN.[4,5] Además, la admisión a una UCN incrementa los beneficios asociados a la terapia trombolítica con activador tisular del plasminógeno (aPTr).[6] Es por ello por lo que las guías clínicas actuales sobre ictus recomiendan el ingreso de los pacientes a las UCN.[7]

El objetivo primario de este estudio fue comparar los desenlaces clínicos en pacientes ingresados antes y después del establecimiento de una UCN. Nuestra hipótesis fue que habría un mejor desenlace funcional al momento del egreso y a los 90 días posterior al egreso hospitalario, así como una reducción en la frecuencia de mortalidad intrahospitalaria y en los días de estancia en el periodo después de la implementación de la UCN.

Método

Diseño del estudio

Estudio observacional y analítico, elaborado a partir de una cohorte prospectiva de pacientes con enfermedad vascular cerebral (i-Registro Neurovascular).[8] Se dividió en dos periodos: el primero previo a la implementación de la UCN (2008-2010) y el segundo con la UCN (2010-2014). Se recibió la aprobación por el Comité Local de Ética (NR-1300) y los pacientes firmaron consentimiento para que su información no identificada fuera incluida en el registro.

Unidad de cuidados neurovasculares

La UNC se encuentra en el Departamento de Neurología del Hospital Universitario Dr. José E. González, y fue inaugurada el 29 de octubre del año 2010 (Día Mundial del Infarto Cerebral). Consiste en cuatro camas separadas de las SIG, cada una equipada con aparatos de monitoreo electrocardiográfico continuo y bajo el cuidado constante de un equipo de cuidados neurovasculares conformado por enfermería, neurólogos con entrenamiento en enfermedades neurovasculares y al menos cuatro neurólogos o internistas en entrenamiento. Además, cuenta con un equipo de ultrasonido Doppler carotídeo, ultrasonido Doppler transcraneal y Holter de ritmo cardiaco.

Desenlaces

Se consideró la escala de Rankin modificada (mRs) para evaluar la funcionalidad al egreso y a los 3 meses, y la mortalidad intrahospitalaria (Tabla 2). Los puntajes de la mRs fueron dicotomizados en desenlace bueno (mRs $\leq$ 2) y pobre (mRs $\geq$ 3).[9]

Se incluyeron variables sociodemográficas, factores de riesgo cardiovasculares e índice de comorbilidad de Charlson. Otras variables analizadas y usadas como desenlaces secundarios fueron el tiempo desde el inicio de los síntomas hasta la puerta del hospital, la escala de ictus NIHSS *(National Institute of Health Stroke Scale)* al ingreso y al egreso, la etiología del ictus, la medicación, las complicaciones intrahospitalarias y los días de estancia hospitalaria.

Análisis estadístico

Se realizó un análisis descriptivo de las características demográficas y clínicas de la población. Se utilizó la prueba de ji al cuadrado para variables categóricas y la prueba U de Mann-Whitney para variables cuantitativas. Se realizó una regresión logística para evaluar las diferencias en los desenlaces primarios entre los periodos analizados, ajustados para edad, sexo y las variables con $p < 0.1$ en el análisis univariado. Se considero un valor de $p < 0.05$ como estadísticamente significativo. El análisis fue realizado en SPSS v20 (IBM Corporation, Armonk, NY).

Resultados

Se incluyeron 598 pacientes, 352 de la fase 2 y 246 de la fase 1. De ellos, 346 (57.8 %) eran hombres. No

Tabla 1. Características demográficas y clínicas

Características	Periodo 1 (pre-UCN) n = 246, n/* (%)	Periodo 2 (UCN) n = 352, n/* (%)	p
Edad, promedio ± DE	62.97 ± 13.9	63.17 ± 14.2	0.921§
Hombres	144 (58.5)	202 (57.4)	0.423
Hipertensión	146/243 (60.1)	242/349 (69.3)	0.013¶
Diabetes *mellitus*	114/242 (47.1)	155/350 (44.3)	0.276
Dislipidemia	69/242 (28.5)	71/331 (21.5)	0.033¶
Fumador	75/241 (31.1)	108/350 (30.9)	0.508
Ictus previo	58/243 (23.9)	82/350 (23.4)	0.489
Cardiopatía†	48/243 (19.8)	70/351 (19.9)	0.520
Índice Modificado de Charlson ≥ 2	189/243 (77.8)	279/349 (79.9)	0.296
Tiempo hasta la admisión			
<3 horas	39/241 (16.2)	76/348 (21.8)	0.088
3-6 horas	35/241 (14.5)	59/348 (17)	0.627
6-24 horas	101/241 (41.9)	123/348 (35.3)	0.106
1-7 días	60/241 (24.9)	80/348 (23)	0.592
>7 días	6/241 (2.5)	10/348 (2.9)	0.778
Etiología			0.291
Aterosclerosis	94/241 (39)	117/337 (34.7)	0.235
Enfermedad de pequeño vaso	46/241 (19.1)	59/337 (17.5)	0.011¶
Cardioembólico	27/241 (11.2)	64/337 (19)	0.484
No determinado	70/241 (29)	89/337 (26.4)	0.552
Otras causas‡	4/241 (1.6)	8/337 (2.4)	
NIHSS al ingreso, promedio ± DE	9.76 ± 9.9	8.41 ± 6.1	0.079§
Profilaxis para TVP	132/240 (55)	265/326 (81.3)	< 0.001¶
Complicaciones intrahospitalarias	23/240 (9.6)	41/338 (12.1)	0.205
Muertes intrahospitalarias	7/246 (2.8)	17/352 (4.8)	0.158
Estancia hospitalaria ≥ 7 días	115/232 (49.6)	99/335 (29.6)	< 0.001¶
Puntaje Rankin ≥ 3 a 3 meses de seguimiento	67/113 (59.3)	81/193 (42)	0.002¶

*Número de pacientes con información.
†Arritmias, cardiomiopatía isquémica, insuficiencia cardiaca.
‡Vasculitis o disección arterial.
§Test U de Mann-Whitney.
¶p < 0.05.
DE: desviación estándar; NIHSS: *National Institute of Health Stroke Scale;* TVP: trombosis venosa profunda; UCN: unidad de cuidados neurovasculares.

encontramos diferencias significativas en las características demográficas entre ambos grupos, aunque sí mayor proporción de hipertensos y menos diabéticos en el periodo con la UCN (Tabla 1).

Durante el periodo 2, con la UCN, hubo mayor uso de profilaxis para la trombosis venosa profunda (TVP) (p < 0.001) y mayor definición etiológica de un evento de origen cardioembólico (p = 0.011), y se redujo el número de días de la estancia hospitalaria (7.8 vs. 5.9; p < 0.001). Aunque al egreso hospitalario no encontramos diferencia en la recuperación funcional (p > 0.5), al momento de analizar el porcentaje de pacientes con dependencia para sus actividades de la vida diaria (mRs ≥ 3) se encontró que fue mayor en el periodo sin la UCN (59.3 vs. 42 %; p = 0.002).

El análisis por regresión logística mantuvo la asociación entre el periodo con la UCN y el aumento en el uso de la profilaxis para TVP (razón de momios [RM]: 3.235; intervalo de confianza del 95 % [IC 95 %]: 2.189-4.801; p < 0.001), una disminución en los días de estancia hospitalaria (OR: 0.42; IC 95 %: 0.28-0.62; p < 0.001) y una menor proporción de discapacidad funcional grave al seguimiento a los 90 días del egreso (RM: 0.49; IC 95 %: 0.28-0.87; p = 0.015) (Figura 1).

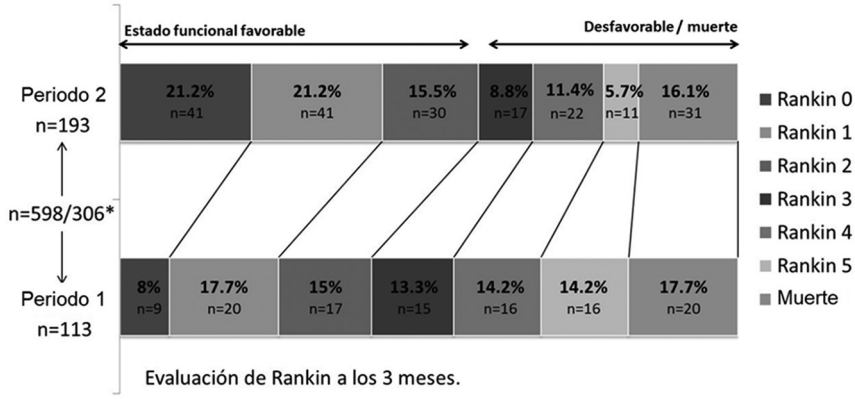

Figura 1. *Número de pacientes con seguimiento a 3 meses. Periodo 1: anterior a la implementación de la unidad de cuidados neurovasculares (UCN). Periodo 2: posterior a la implementación de la UCN.*

Tabla 2. Variables asociadas a la implementación de la unidad de cuidados neurovasculares

Variable	p	RM ajustada	IC 95%	
			Inferior	Superior
Puntaje Rankin ≥ 3	0.015*	0.492	0.278	0.871
Profilaxis TVP	< 0.001*	3.235	2.180	4.801
Estancia hospitalaria ≥7 días	< 0.001*	0.419	0.285	0.617

*p < 0.05.
IC: intervalo de confianza; RM: razón de momios; TVP: trombosis venosa profunda.

Discusión

Nuestro estudio demostró que el ingreso de pacientes a una UCN está asociado a un mejor desenlace funcional y a una estancia hospitalaria más corta. Sin embargo, no hubo diferencias significativas en la frecuencia de administración de terapia con aPTr ni en la mortalidad intrahospitalaria. Diversos metaanálisis han mostrado una mejora en el estado funcional a los 90 días y hasta 1 año posterior al egreso.[4] En países en vías de desarrollo, un desenlace funcional favorable es especialmente relevante, ya que de lo contrario impacta dramáticamente en la economía familiar.[10,11]

La mejoría en el desenlace funcional puede explicarse porque el ingreso y la estancia en una UCN incluyen la monitorización continua de los signos vitales, resultando en una mayor capacidad para brindar atención oportuna a alteraciones asociadas a desenlaces desfavorables, como arritmias, alteraciones en la presión arterial o incremento en la temperatura.[12-14] Además, la admisión a una UCN conlleva un contacto más estrecho con el equipo de profesionales de salud, detectando deterioros clínicos más tempranos e incrementando medidas de prevención como la evaluación de la disfagia y la profilaxis de la TVP; además, confiere efectos psicológicos benéficos con un efecto favorable en el desenlace.[15,16]

A pesar del incremento en el número de administraciones de aPTr durante el segundo periodo, no hubo diferencia significativa entre ambos periodos. La administración de aPTr debe ser durante las primeras 4.5 horas del inicio de los síntomas del ictus isquémico y no depende de contar con una UCN; en cambio, el incremento en su administración se relaciona con campañas de promoción de la salud y con el uso de la llamada prehospitalaria por las ambulancias.[7,17]

No encontramos una diferencia en la mortalidad intrahospitalaria posterior a la implementación de la UCN. Este hallazgo es similar a estudios previos con una metodología similar a la nuestra.[18,19] Sin embargo, existen reportes sobre la reducción de la mortalidad en la UCN.[20] Un metaanálisis reportó que el beneficio en la mortalidad y el grado de dependencia funcional puede verse a 1 año,[4] sugiriendo que el principal impacto de la UCN es a largo plazo. Diversos factores podrían explicar el efecto neutral de las UCN sobre la mortalidad intrahospitalaria en nuestro estudio. Por ejemplo, las características de la población pueden ser diferentes de las reportadas en la literatura. Comparando con otros estudios,[18,21] la edad promedio de nuestra población fue menor, pero hubo una mayor prevalencia de comorbilidad como hipertensión y diabetes.

El infarto cerebral de origen cardioembólico representa el de mayor recurrencia y se relaciona con un peor pronóstico funcional a largo plazo.[22] En nuestro estudio, durante el periodo con la UCN fue posible realizar monitoreo electrocardiográfico continuo y el abordaje necesario para incrementar la detección de alteraciones del ritmo cardiaco, lo cual permitió identificar y prevenir nuevos eventos.

La disminución en la estancia hospitalaria es concordante con reportes previos.[4] Esta reducción resultó significativa incluso considerando el mayor índice de comorbilidad en esta población en comparación con la de otros estudios.[18,21] Por lo tanto, las complicaciones y los costos derivados de una mayor estancia hospitalaria pueden ser reducidos con el uso de UCN, dando como resultado un impacto favorable en la economía del Sistema Nacional de Salud y también en la del propio paciente.[11] La disminución en los días de estancia hospitalaria es de gran relevancia en los países latinoamericanos y en vías de desarrollo,[23] donde existe una gran demanda de pacientes que requieren hospitalización y se trabaja con limitaciones presupuestales.

Nuestro estudio tuvo algunas limitaciones. No se puede descartar el impacto de diversos factores de confusión, en especial por el diseño antes y después de esta cohorte prospectiva, y porque el seguimiento de los pacientes se limita a los 3 meses posteriores al egreso hospitalario. Además, debido a que se trata de un solo centro, el grado en el cual estos resultados pueden ser generalizados a otros hospitales de México o de otras regiones con una economía similar es desconocido.

Conclusión

La implementación de una UCN en un hospital académico de tercer nivel en México mejoró el desenlace funcional y disminuyó los días de estancia intrahospitalaria de los pacientes con ictus isquémico. Estos resultados sugieren que los beneficios de una UCN pueden ser extendidos a países con recursos limitados, y que la UCN podría ser considerada el estándar de cuidado para el ictus. Además, debido a que las UCN recién implementadas incrementan el volumen de pacientes ingresados, se espera una mejoría en los desenlaces funcionales.[24] Son necesarias estrategias que faciliten la implementación de las UCN en México y en los países en vías de desarrollo.

Agradecimientos

Agradecemos a las autoridades de la Facultad de Medicina, del Hospital Universitario Dr. José E. González y del Departamento de Neurología por su ayuda en la conducción de este estudio y facilitar el espacio para la implementación de la UCN.

Bibliografía

1. Yaggi H, Mohsenin V. Obstructive sleep apnoea and stroke. Lancet Neurol. 2004;3:333-42.
2. Márquez-Romero JM, Arauz A, Góngora-Rivera F, Barinagarrementeria F, Cantu C. The burden of stroke in Mexico. Int J Stroke. 2015;10:251-2.
3. Feigin VL, Krishnamurthi R, Bhattacharjee R, Parmar P, Theadom A, Hussein T, et al. New strategy to reduce the global burden of stroke. Stroke. 2015;46:1740-7.
4. Stroke Unit Trialists' Collaboration. Organised inpatient (stroke unit) care for stroke. Cochrane Database Syst Rev. 2013;(9):CD000197.
5. Seenan P, Long M, Langhorne P. Stroke units in their natural habitat: systematic review of observational studies. Stroke. 2007;38:1886-92.
6. Gilligan AK, Thrift AG, Sturm JW, Dewey HM, Macdonell RAL, Donnan GA. Stroke units, tissue plasminogen activator, aspirin and neuroprotection: which stroke intervention could provide the greatest community benefit? Cerebrovasc Dis. 2005;20:239-44.
7. Jauch EC, Saver JL, Adams HP, Bruno A, Connors JJB, Demaerschalk BM, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke. 2013;44:870-947.
8. Herrera AL, Góngora-Rivera F, Muruet W, Villarreal HJ, Gutiérrez-Herrera M, Huerta L, et al. Implementation of a stroke registry is associated with an improvement in stroke performance measures in a tertiary hospital in Mexico. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2015;24:725-30.
9. Wardlaw JM, Sandercock PA, Warlow CP, Lindley RI. Trials of thrombolysis in acute ischemic stroke: does the choice of primary outcome measure really matter? Stroke. 2000;31:1133-5.
10. Mapulanga M, Nzala S, Mweemba C. The socio-economic impact of stroke on households in Livingstone district, Zambia: a cross-sectional study. Ann Med Health Sci Res. 2014;4:123-7.
11. Luengo-Fernández R, Silver LE, Gutnikov SA, Gray AM, Rothwell PM. Hospitalization resource use and costs before and after TIA and stroke: results from a population-based cohort study (OXVASC). Value Heal. 2013;16:280-7.
12. Qin D, Leef G, Alam MB, Rattan R, Munir MB, Patel D, et al. Patient outcomes according to adherence to treatment guidelines for rhythm control of atrial fibrillation. J Am Heart Assoc. 2015;4. pii: e001793.
13. Jorgensen HS, Nakayama H, Olsen TS, Raaschou HO. Effect of blood pressure and diabetes on stroke in progression. Lancet. 1994;344:156-9.
14. Azzimondi G, Bassein L, Nonino F, Fiorani L, Vignatelli L, Re G, et al. Fever in acute stroke worsens prognosis. A prospective study. Stroke. 1995;26:2040-3.
15. Indredavik B, Bakke F, Solberg R, Rokseth R, Haaheim LL, Holme I. Benefit of a stroke unit: a randomized controlled trial. Stroke. 1991;22:1026-31.
16. Indredavik B, Bakke F, Slordahl SA, Rokseth R, Hâheim LL. Treatment in a combined acute and rehabilitation stroke unit: which aspects are most important? Stroke. 1999;30:917-23.
17. Uehara T, Kimura K, Okada Y, Hasegawa Y, Tanahashi N, Suzuki A, et al. Factors associated with onset-to-door time in patients with transient ischemic attack admitted to stroke centers. Stroke. 2014;45:611-3.
18. Gattellari M, Worthington J, Jalaludin B, Mohsin M. Stroke unit care in a real-life setting: can results from randomized controlled trials be translated into every-day clinical practice? An observational study of hospital data in a large australian population. Stroke. 2009;40:10-7.
19. Nasi LA, Ferreira-Da-Silva AL, Martins SCO, Furtado MV, Almeida AG, Brondani R, et al. Implementation of a dedicated cardiovascular and stroke unit in a crowded emergency department of a tertiary public hospital in Brazil: effect on mortality rates. Acad Emerg Med. 2014;21:40-6.
20. Suwanwela NC, Eusattasak N, Phanthumchinda K, Piravej K, Locharoenkul C. Combination of acute stroke unit and short-term stroke ward with early supported discharge decreases mortality and complications after acute ischemic stroke. J Med Assoc Thail. 2007;90:1089-96.
21. Tamm A, Siddiqui M, Shuaib A, Butcher K, Jassal R, Muratoglu M, et al. Impact of stroke care unit on patient outcomes in a community hospital. Stroke. 2014;45:211-6.
22. Arboix A, Alioc J. Cardioembolic stroke: clinical features, specific cardiac disorders and prognosis. Curr Cardiol Rev. 2010;6:150-61.
23. Borghans I, Heijink R, Kool T, Lagoe RJ, Westert GP. Benchmarking and reducing length of stay in Dutch hospitals. BMC Health Serv Res. 2008;8:220.
24. Svendsen ML, Ehlers LH, Ingeman A, Johnsen SP. Higher stroke unit volume associated with improved quality of early stroke care and reduced length of stay. Stroke. 2012;43:3041-5.

Una mezcla de manzanilla y anís estrella con actividad antimotilidad y antidiarreica en ratones

Roberto Guillermo Calva y Rodríguez
Facultad de Medicina, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, Puebla, Puebla, México

Resumen

Introducción: *La diarrea es un serio problema de salud pública en México y otros países. Una alternativa ampliamente utilizada en el tratamiento de la diarrea es el uso de hierbas medicinales. Infusiones de manzanilla y anís estrella, que poseen propiedades antiinflamatorias y antimotilidad, podrían ayudar a aliviar los trastornos gastrointestinales.* **Objetivo:** *El objetivo de este estudio fue determinar el efecto de la mezcla de infusiones de anís estrella y manzanilla en la actividad gastrointestinal en ratones.* **Material y método:** *Se formaron 10 grupos con 10 ratones por grupo. Se evaluó el porcentaje de avance del carbón activado administrado a través del intestino de los animales. El modelo de diarrea fue inducido con aceite de ricino. Las infusiones se prepararon usando una mezcla con una relación 50:50 de las hierbas, y se administraron en una mezcla de 10, 20, 40 y 80 mg/kg por vía oral.* **Resultados:** *Los resultados indican que las mezclas 40 y 80 disminuyeron el porcentaje de avance del carbón activado, retrasaron la aparición de diarrea y disminuyeron el número de evacuaciones en comparación con el grupo control.* **Conclusiones:** *El estudio sugiere que la combinación de manzanilla y anís estrella se puede usar como un tratamiento antidiarreico alternativo.*

PALABRAS CLAVE: *Manzanilla. Anís. Hierbas. Anti diarreica.*

Abstract

Introduction: *Diarrhea is a serious public health problem in Mexico and other countries. An alternative widely used in the treatment of diarrhea is the use of medicinal herbs. Infusions of chamomile and star anise, which have anti-inflammatory and antimotility properties, could help alleviate gastrointestinal disorders.* **Objective:** *The objective of this study was to determine the effect of the mixture of infusions of star anise and chamomile on the gastrointestinal activity in mice.* **Material and method:** *Ten groups were formed with 10 mice per group. The percentage of advance of the activated charcoal administered through the intestine of the animals was evaluated. The model of diarrhea was induced with castor oil. The infusions were prepared using a mixture with a 50:50 ratio of the herbs, and were administered in a mixture of 10, 20, 40 and 80 mg/kg orally.* **Results:** *The results indicate that mixtures 40 and 80 decreased the percentage of advance of activated charcoal, delayed the onset of diarrhea and decreased the number of evacuations compared to the control group.* **Conclusions:** *The study suggests that the combination of chamomile and star anise can be used as an alternative antidiarrheal treatment.*

KEY WORDS: *Chamomile. Anise. Herbs. Anti diarreica.*

Correspondencia:
Roberto Guillermo Calva y Rodríguez
E-mail: rcalva@gmail.com

Fecha de recepción: 16-08-2018
Fecha de aceptación: 20-08-2018
DOI: 10.24875/GMM.18004580

Gaceta Med Mex. 2018;154(Suppl 2): S61-S66
Disponible en PubMed
www.gacetamedicademexico.com

Introducción

La enfermedad diarreica ha sido reconocida durante mucho tiempo como una importante causa de morbilidad y mortalidad.[1] Principalmente afecta a los niños. La diarrea aguda causa unos 5 a 8 millones de muertes por año. La mayoría de los casos de diarrea aguda ocurren en países subdesarrollados.[2] Las enfermedades intestinales infecciosas (que incluyen diarrea) se encuentran entre las 20 principales causas de muerte en México.[3]

Las hierbas medicinales son una alternativa ampliamente utilizada para el tratamiento de la diarrea. Constituyen un componente indispensable de la medicina tradicional practicada en todo el mundo debido a su accesibilidad, experiencia ancestral y viabilidad económica. A pesar de la disponibilidad de un amplio espectro de enfoques farmacológicos para el tratamiento de la diarrea, la gran mayoría de las personas en los países en desarrollo dependen de hierbas medicinales para su manejo.[4] La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha alentado el estudio del tratamiento y la prevención de las enfermedades diarreicas mediante prácticas médicas tradicionales.[5]

Una de las plantas medicinales es la manzanilla (CH) (*Matricaria chamomilla* L.), que pertenece a la familia *Asteraceae*.[6] Esta planta se usa en medicina tradicional para tratar heridas, úlceras, eccemas y otras dolencias.[7,8] La CH ha sido valorada durante mucho tiempo como un relajante digestivo y se ha utilizado para tratar diversas alteraciones gastrointestinales, incluyendo indigestión, diarrea y vómitos.[9,10] Además, se ha empleado para tratar cólicos, crup y fiebres en niños.[11] Varios estudios sugieren que estos efectos protectores se deben a sus propiedades antiinflamatorias, antioxidantes y astringentes.[11]

El anís estrella (SN) *(Illicium verum)* es otra conocida medicina herbaria utilizada en muchas culturas, principalmente para tratar el cólico infantil,[12,13] porque sus ingredientes activos incluyen anetol e hidrocarburos terpénicos (felandreno, limoneno, dipenteno)[14] que le confieren su acción antiespasmódica.[15] Recientemente se informó que la combinación de infusiones de plantas con propiedades antiespasmódicas podría provocar resultados más efectivos en el tratamiento de las enfermedades gastrointestinales.[16] Sin embargo, no hay informes sobre el uso terapéutico de las infusiones mixtas de CH y SN para el tratamiento de los trastornos gastrointestinales.

Por lo tanto, el presente estudio tiene como objetivo evaluar la actividad gastrointestinal de la mezcla de CH y SN usando un modelo de ratones en vivo.

Método

Material vegetal y preparación acuosa

La CH y el SN se cultivaron en los terrenos del campus de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla (BUAP), México. Las flores intactas se secaron a 40°C, las muestras fueron identificadas por el autor y se depositó un comprobante muestra en el jardín botánico en la BUAP (archivo 16-13). Para preparar los extractos acuosos, las hojas fueron puestas a tierra, y con una infusión en *buffer* de agua con fosfato. La preparación se hizo justo antes de su uso y los extractos se administraron por sonda.

Animales

Se obtuvieron ratones CD1 machos albinos adultos (20-25 g de peso) del Bioterio Claude Bernard de la BUAP. Todos los procedimientos descritos en este estudio están de acuerdo con el Consejo Mexicano, la guía para el cuidado y el uso del laboratorio de animales y el comité de ética de la BUAP (VIEP-3447- 2013). Los animales fueron alojados individualmente en una temperatura y en un ambiente controlando la humedad, y se mantuvieron bajo condiciones de luz controlada (ciclo de luz-oscuridad de 12:12 horas) con comida y agua a voluntad *(ad libitum).* Antes de los experimentos, todos los animales fueron mantenidos en ayunas 24 horas con acceso libre al agua.

Probando la motilidad gastrointestinal

Se formaron diez grupos (n = 10 por grupo): control negativo (solución salina isotónica), control positivo (loperamida, 5 mg/kg), CH (40 y 80 mg/kg), anís estrella (AS) (40 y 80 mg/kg) y cuatro mezclas de grupos CH-AS (mix-10, mix-20, mix-40 y mix-80). Los grupos de mezclas se trataron con una mezcla acuosa 50:50 de preparaciones de CH y AS a razón de 10, 20, 40 y 80 mg/kg. Todos los tratamientos se administraron por vía oral. Después de 30 minutos, a los animales se les administró una suspensión de goma arábiga (5 %) y carbón activado (10 %). Treinta minutos después, los animales fueron sacrificados por dislocación cervical y los intestinos fueron cuidadosamente retirados de la cavidad abdominal. Se midió el largo de los intestinos desde el píloro hasta el ciego y la distancia recorrida por el carbón activado. Se calculó la tasa de avance de la etiqueta en el intestino de los ratones de cada grupo.[17]

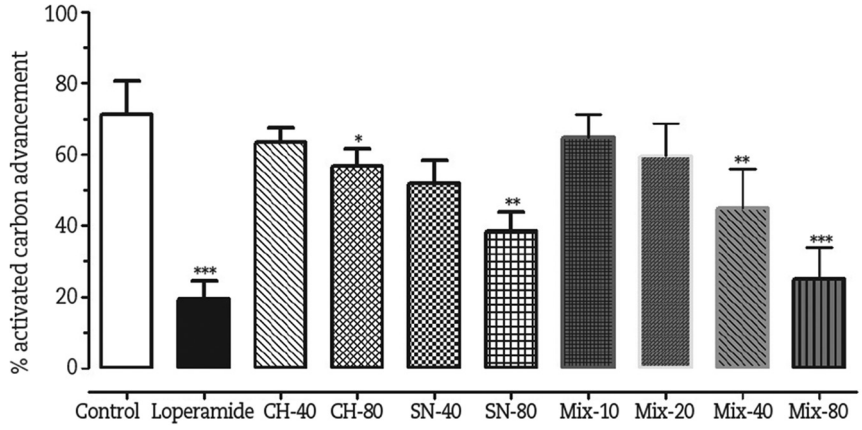

Figura 1. *Efecto de la infusión de mezcla de manzanilla y anís estrella sobre la motilidad intestinal de los ratones. Se formaron diez grupos (n = 10 por grupo): control (solución salina), loperamida (5 mg/kg), CH (40 y 80 mg/kg), AS (40 y 80 mg/kg), y mix-10, mix-20, mix-40 y mix-80. Se administró carbón y se analizó posteriormente su porcentaje de avance. Los datos trazados son la media ± error estándar (ANOVA de una vía, posprueba de Dunnett). *p < 0.05. **p < 0.01. ***p < 0.001.*

Inducción del modelo de diarrea

Se formaron diez grupos (n = 10 por grupo): control negativo (solución salina), control positivo (loperamida, 5 mg/kg), CH (40 y 80 mg/kg), AS (40 y 80 mg/kg) y cuatro mezclas de grupos CH-AS (mix-10, mix-20, mix-40 y mix-80). Los grupos de mezclas fueron tratados con una preparación acuosa de CH y AS 50:50 a una dosis de 10, 20, 40 y 80 mg/kg. La administración fue por vía oral para todos los tratamientos. Treinta minutos más tarde se administró aceite de ricino a cada animal. Los ratones se colocaron de forma individual en cajas, se observó el período de latencia hasta el inicio de la diarrea durante 6 horas y se contó el número de heces por grupo de animales.[17]

Análisis estadístico

Todos los datos se expresaron como media ± error estándar y fueron analizados utilizando el análisis de varianza multivariante (MANOVA) seguido por la prueba de Dunnett. Se consideró significativo una probabilidad ≤ 5 %.

Resultados

Efecto antimotilidad de la mezcla de manzanilla y té de anís estrella

Para observar el posible efecto antimotilidad de la infusión de la mezcla CH-SN se determinó la tasa de avance del carbón activado en el intestino delgado de ratones como parámetro para evaluar los efectos sobre la motilidad intestinal. Los resultados indican que el carbón activado del grupo de control avanzó un 71 % a lo largo del intestino delgado, mientras que para el grupo tratado con loperamida avanzó un 19 %. El análisis comparativo entre grupos indica que el grupo al que se administró loperamida registró una disminución significativa (73 %) en el porcentaje de avance del carbón activado en comparación con el grupo de control, un hallazgo que muestra el efecto farmacológico de la loperamida en la motilidad intestinal.

Por otro lado, los grupos tratados solo con CH o SN en dosis de 40 y 80 mg/kg mostraron un porcentaje de avance del carbón activado del 63, 57, 51 y 38 %, respectivamente. El análisis comparativo con el grupo control reveló que el grupo tratado únicamente con CH y SN en una dosis de 80 mg/kg mostró una diferencia significativa, del 20 y 46 %, respectivamente, pero no con la dosis de 40 mg/kg. Sin embargo, hay una tendencia para disminuir el porcentaje.

Además, la administración de la mezcla de infusión CH-SN causó una disminución en el porcentaje de avance del carbón activado, una respuesta directamente proporcional a la dosis utilizada. Los resultados informados fueron: 65 % con mix-10, 60 % con mix-20, 45 % con mix-40 y 25 % con mix-80. La comparación de estos porcentajes con el grupo de control muestra una diferencia significativa en el grupo tratado con mix-40 (36 %) y mix-80 (65 %), lo que sugiere que las dosis de 40 y 80 mg/kg de CH-SN tienden a ejercer un efecto antimotilidad (Figura 1).

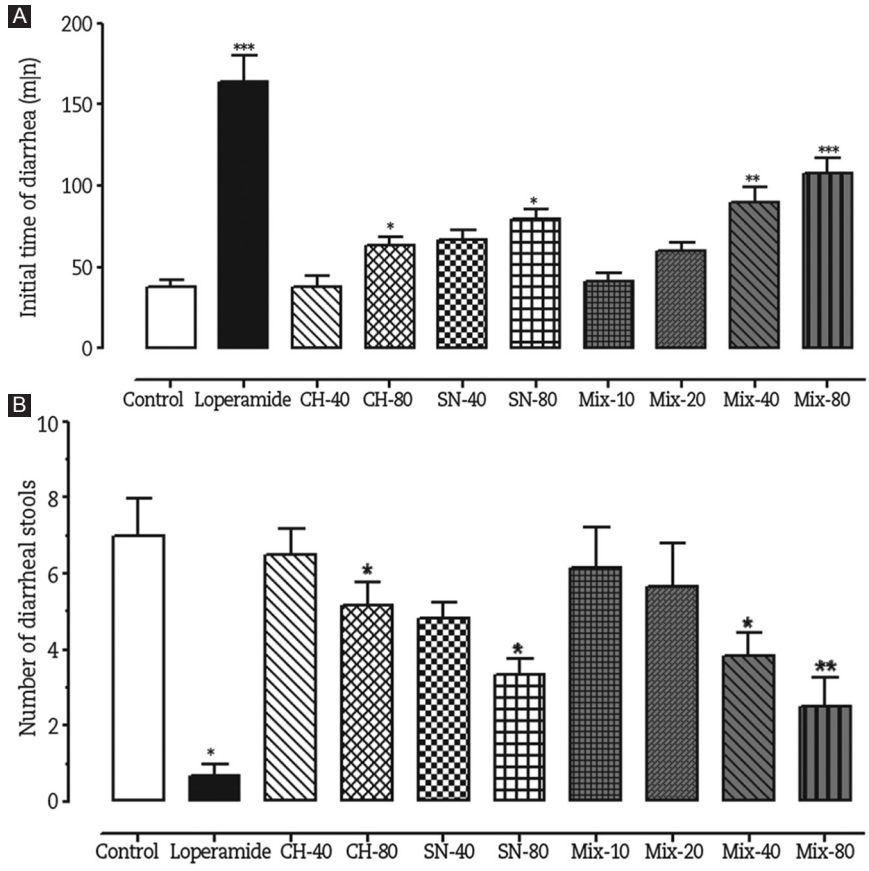

Figura 2. *Efecto de la infusión de manzanilla y mezcla de anís estrella en la diarrea inducida por aceite de ricino en ratones. Los animales fueron divididos en 10 grupos (n = 10 por grupo): control (solución salina), loperamida (5 mg/kg), CH (40 y 80 mg/kg), AS (40 y 80 mg/kg) y mix-10, mix-20, mix-40 y mix-80. Una vez que se administró el aceite de ricino, se observaron el momento del inicio de la diarrea* ***(A)*** *y el número de deposiciones diarreicas* ***(B)****. Los datos trazados son la media ± error estándar (ANOVA de una vía, posprueba de Dunnett). *p < 0.05. **p < 0.01. ***p < 0.001.*

Efecto antidiarreico de la mezcla de manzanilla y té de anís estrella

En el segundo experimento se indujo diarrea por medio de la alimentación con aceite de ricino a los ratones. Los resultados indican que el tiempo antes del inicio de la diarrea fuera más prolongado en el grupo tratado con loperamida (163 ± 16.2 min) que en el grupo de control (36 ± 4.2 min) (Figura 2 A). Esto demuestra el efecto antidiarreico de la loperamida, porque la latencia para el inicio de la diarrea es tres veces mayor que en el grupo de control (Figura 2 A).

La aparición de diarrea en los animales tratados solo con CH en dosis de 40 mg/kg (38.3 ± 6.2 min) y 80 mg/kg (63.5 ± 5,02 min) o con SN en dosis de 40 mg/kg (66.5 ± 2.34 min) y 80 mg/kg (79.8 ± 5.8 min) muestra el efecto antidiarreico por separado, mientras que las infusiones de la mezcla CH-SN ejercían un efecto protector contra el aceite de ricino que induce la diarrea. El aumento de las proporciones de la mezcla de infusión mostró un gradual incremento en el lapso de tiempo antes del inicio de la diarrea, con resultados significativos para mix-40 (90 ± 8.1 min) y mix-80 (108 ± 9.6 min) en comparación con el grupo de control, y el análisis estadístico indicó una diferencia del 136 y 184 %, respectivamente (Figura 2 A).

En términos de gravedad de la diarrea, se observó que el número de deposiciones para el grupo de control y el grupo tratado con loperamida fue de 7 ± 1 y 0.6 ± 0.33, respectivamente. Por lo tanto, este resultado confirma la acción antidiarreica de la loperamida (91 % frente al grupo de control). Del mismo modo, en los grupos tratados con CH y SN el número de deposiciones fue de 6.50 ± 1.6 y 5.16 ± 0.6 con la dosis de 40 mg/kg, y 4.83 ± 0.40 y 3.33 ± 0.42 con la de 80 mg/kg, respectivamente, mientras que los grupos que recibieron mix-40 (3.8 ± 0.6) y mix-80 (2.5 ± 0.7) de la mezcla CH-SN tuvieron un menor número de deposiciones diarreicas en comparación con el grupo de control (Figura 2 B). Estos

resultados indican que la combinación de CH-SN tiene un efecto protector contra la diarrea inducida por aceite de ricino en ratones.

Discusión

Con sus propiedades curativas, las plantas siguen siendo el más conocido y accesible recurso para una gran proporción de la población mexicana, lo que explica el reconocimiento dado por la OMS a su gran valor como terapia medicinal en esquemas de salud públicos. Hay una evidencia científica muy fuerte relacionada con la eficacia de la medicina herbal. En México se ha atribuido propiedades medicinales a unas 4000 especies de plantas (15 % de la flora total). Este número coincide con informes de varias regiones del mundo por especialistas en el campo, que estiman que uno de cada siete tipos de plantas posee alguna propiedad curativa.[18] Desde la Antigüedad, las plantas se han utilizado para desarrollar fármacos, aromatizantes y aceites aromáticos, entre otras cosas. Las habilidades utilizadas en estos procesos han sido pasadas de una generación a otra, y actualmente son reconocidas y tema de investigación significativa en diversas disciplinas, como la química, la biología, la botánica y la farmacología. Notablemente, los hallazgos a lo largo del tiempo han revelado una gran variedad de propiedades terapéuticas, como la antimotilidad y la antidiarreica, de algunas plantas.

Los mecanismos fisiopatológicos de la diarrea incluyen aumento de la motilidad intestinal, trastornos del aumento de la secreción intestinal y procesos inflamatorios gastrointestinales. Los principales procesos implicados en la diarrea aguda son el exceso de secreción de la mucosa en respuesta a las toxinas producidas por microbios dentro de la luz intestinal y la alteración de la mucosa gastrointestinal producida por un subyacente proceso inflamatorio que altera la permeabilidad y hace que la capacidad de absorción del exudado disminuya.[19] Las drogas y los productos naturales que son utilizados para atenuar la diarrea aguda ejercen sus efectos sobre dichos procesos.

La CH y el SN son dos productos naturales que ejercen un efecto antimotilidad y modulador de la diarrea. La CH se ha utilizado por siglos como una planta medicinal por sus propiedades antiinflamatorias y analgésicas.[20] Se consume en forma de té y ha sido aprobada en Alemania para la gestión de diversas enfermedades inflamatorias del tracto gastrointestinal, así como para aplicación tópica en el tratamiento de diversos trastornos inflamatorios de la piel y las superficies de la mucosa, como la cavidad oral y el área anogenital.[21] Varios constituyentes de la CH, como apigenina 7-O-glucósido, luteolina, compuestos terpénicos, camazuleno, (-)-α-bisabolol, patuletina, quercetina, miricetina y rutina, se han estudiado con respecto a sus actividades antiinflamatorias. De estos, el camazuleno, el α-bisabolol y la apigenina han demostrado poseer la mayor actividad antiinflamatoria contra agentes proinflamatorios.[20]

El SN tiene actividad carminativa, antiespasmódica, antiséptica, antimicrobiana y antidiarreica, y se usa para tratar los cólicos y como tranquilizante. Los investigadores atribuyen estos efectos a la presencia de dos derivados de la cumarina: 7-hidroxicumarina y 7-metoxi-cumarina.[15] Sin embargo, el SN también contiene un dicicloéter y anetol, y ambos tienen actividades antimotilidad. El consumo de grandes cantidades de té de SN (dosis letal promedio [LD50] 4 g/kg por vía oral en el ratón) puede causar neurotoxicidad y hepatotoxicidad. La dosis de SN utilizada en este estudio varió entre 10 y 80 mg/kg, que está muy por debajo de la LD50.

Evidencia bibliográfica y los hallazgos de este estudio sugieren que la combinación de CH y SN puede ser más eficaz en la reducción de la motilidad y la actividad diarreica que los tratamientos convencionalmente utilizados en medicina.

La loperamida es una butiramida derivada de la piperidina con actividad del receptor mu, y es un fármaco antidiarreico activo por vía oral.[22] Este estudio confirmó los efectos de antimotilidad de la loperamida por medio de un menor progreso del carbón activado a través del tracto intestinal que el encontrado en los controles. Sairam, et al.[16] mostraron en 2003 resultados similares al comparar el efecto antidiarreico del mango *(Mangifera indica)* usando loperamida como control positivo en ratones.

La acción antimotilidad de diferentes mezclas de CH y SN se demostró utilizando la movilidad del carbón activado en el intestino, como inicialmente propusieron Ahmed, et al.[23] y Medha, et al.[24] para evaluar la contracción intestinal causada por plantas y *Desmostachya tinctorum bipinnata*. Los resultados de este estudio muestran que el uso de mix-40 y mix-80 reduce eficientemente la motilidad causada por el carbón activado en comparación con el grupo de control, así como en los grupos tratados con CH o SN solamente (Figura 1). Esto sugiere que la combinación de ambas infusiones de hierbas reduce la motilidad, posiblemente a través de una acción activa aditiva de ingredientes activos presentes, pero se requieren más estudios para probar esta hipótesis en humanos.

El aceite de ricino en contacto con el ácido liberado intraluminal y las lipasas rinoleicas irrita la mucosa. El resultado es una alteración de la membrana celular debido al agua y la secreción de electrolitos, aumentando significativamente la presencia de prostaglandinas en las células gastrointestinales.[23] En este estudio del efecto antidiarreico de la mezcla de CH y SN, los resultados mostraron que dicha mezcla disminuyó la diarrea inducida por el aceite de ricino en ratones. En este sentido, la administración de mix-40 y mix-80 condujo a un retraso del inicio de la diarrea causada por el aceite de ricino, y en consecuencia el número de deposiciones diarreicas fue menor en los ratones tratados que en los del grupo de control, de modo similar a lo reportado por Romero, et al. en su estudio.[17]

Este efecto protector es probablemente debido a los componentes de las dos infusiones, que contienen flavonoides y glucósidos, entre otros anetoles inflamatorios, y juntos reducen el efecto nocivo del ácido ricinoleico en la mucosa, y por lo tanto la diarrea no ocurre en una extensión tan aguda.[25]

En conclusión, estos resultados muestran por primera vez que la mezcla de CH y SN (mix-40 y mix-80) ejerce un efecto antimotilidad y disminuye la diarrea inducida en ratones. Los resultados sugieren que el uso de esta combinación de infusiones de hierbas para tratar y aliviar los problemas gastrointestinales es eficiente.

Bibliografía

1. Snyder JD, Merson MH. The magnitude of the global problem of acute diarrhea disease: Are view of active surveillance of data. Bull. World Health Organ.1982;60:605-13.
2. Khan M, Khan N, Qasmi I, Zafar G. Protective effect of Arque-Ajeebonacute experimental diarrhoea in rats. BMC Complement Altern. 2004;4:8-12.
3. Programa Nacional de Salud 2007-2012. Por un México sano: construyendo alianzas por una mejor salud. México DF: Secretaria de Salud; 2007. p. 25-6.
4. Afroz S, Alamgir M, Khan MTH, Jabbar S, Nahar N, Choudhuri MSK. Anti diarrhoeal activity of the ethanol extract of Paederiafoetida L inn. (Rubiaceae). J Ethno Pharmacol. 2006;105:125-30.
5. Atta AH, Mouneir SM. Anti diarrhoeal activity of some Egyptian medicinal plant extracts. J Ethnopharmacol. 2004;92:303-9.
6. Koehn FE, Carter GT. The evolving role of natural products in drug discovery. Nat Rev Drug Discov. 2005;4:206-20.
7. Rombi M. Cento piante medicinali. Bergamo, Italy: Nuovo Instituto d'Arti Grafiche; 1993. p. 63-5.
8. Awang-Dennis VC. The herbs of choice: the therapeutic use of phytomedicinals. New York: CRC Press; 2006. p. 292.
9. Sakai H, Misawa M. Effect of sodium azulenes sulfonate on capsaicin-induced pharyngitis in rats. Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2005;6:54-5.
10. Crotteau CA, Wright ST, Eglash A. Clinical inquiries; what is the best treatment for infants with colic? J. Fam.Pract. 2006;55:634-6.
11. Pena D, Montes de Oca N, Rojas S. Anti-inflammatory and anti-diarrheica activity of Isocarpha cubana Blake. Pharmacology on line. 2006; 3:744-9.
12. Ize-Ludlow D, Ragone S, Bruck I, Bernstein J, Duchowny M, Pena B. Neurotoxicities in infants seen with the consumption of star anise tea. Pediatrics. 2004;114:653-6.
13. Rojas-Galarza R, Porras-A J, Li-S A. Intoxicación por anís estrella (Illicium verum): a propósito de un caso o de varios casos. Rev Peru Pediatr. 2005;58:38-41.
14. Ramos-Montes de Oca M. En el rincón de su jardín remedios caseros. Pátzcuaro Michoacán México: Morevallado Editores; 2008. p. 49-50.
15. Hall V, Rocha M, Rodríguez E. Plantas medicinales. Vol II. CIMED; 2002
16. Sairam K, Hemalatha S, Ashok K, Srinivasan T, Ganesh J, Shankar M, et al. Evaluation of anti diarrhoeal activity in seed extracts of Mangifera indica. J Ethnopharmacol. 2003;84:11-5.
17. Romero MA, Dávalos HN, Astudillo-Vázquez A. Actividad gastrointestinal del fruto de Cydonia oblonga miller. Rev Latinoamer Quim. 2009; 37:115-21.
18. Mantilla-Holguin J. Cultivo ecológico de plantas medicinales y aromáticas: ampliando las perspectivas económicas en los Andes. LEISA Rev Agroecología. 2005;21:33-6.
19. Riveron Corteguera R. Fisiopatología de la diarrea aguda. Rev Cubana Pediatr. 1999;71:96-115.
20. McKay DL, Blumberg JB. A review of the bioactivity and potential health benefits of chamomile tea (Matricaria recutita L.). Phytother Res. 2006;20:519-30.
21. Ross SM. Chamomile: a spoonful of medicine. Holistic Nursing Practice. 2008;22:56-7.
22. Brunton LB, Lazo JS, Parker KL. Goodman & Gilman's The pharmacological basis of therapeutics. 11th ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2005. p. 607-29.
23. Ahmed K, Hassane M, Abderrahim Z. Anti-diarrhoeal activity of crude aqueous extract of Rubia tinctorum L. roots rodent. J Smooth Muscle Res. 2010;46:119-23.
24. Medha M, Hedge K, Lakshman K, Girija BS, Ashok K, Lakshmiprasanna V. Assessment of anti diarrhoeal activity of *Desmostachya bipinnata* L. (Poaceae) root extracts. Bol Latinoam Caribe. 2010;9:312-8.
25. Meenakshi S, Kalpana G, Zafar R, Khursheed AK, Tariq BV. Bio available constituents/metabolites of pomegranate (*Punicagranatum* L) preferentially inhibit COX2 activity *ex vivo* and IL-1 beta-induced PGE2 production in human chondrocytes in vitro. J Inflamm. 2008;5:1-9.

Pectus excavatum y *carinatum* en el síndrome de Marfan y síndromes similares: prevalencia e impacto clínico pulmonar y cardiovascular

María Elena Soto,[1] Roberto Cano,[2] C. Sergio Criales,[3] Leonel Avendaño,[4] Nilda Espínola[4] y Carlos García[5]

[1]Departamento de Inmunología "Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez"; [2]Departamento de Resonancia Magnética "Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez"; [3]Departamento de Tomografía Computada "Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez"; [4]Departamento de Medicina Nuclear. "Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez"; [5]Departamento de Cirugía de Tórax "Hospital Infantil Privado". Ciudad de México, México.

Resumen

Introducción: *El* pectus excavatum *(PE) y el* pectus carinatum *(PC) son frecuentes en el síndrome de Marfan (SM) y en síndromes similares (SS). Los pacientes pueden evolucionar sin síntomas. En algunos hay depresión, trastornos de adaptación social, síntomas pulmonares y cardiovasculares, en los cuales hay controversia de su relación con el daño estructural del tórax.* **Objetivo:** *Evaluar la prevalencia del tipo de deformidad torácica en pacientes con SM y SS en una cohorte histórica y analizar el impacto clínico, pulmonar y cardiovascular.* **Método:** *Estudio prospectivo. Se incluyeron sujetos con criterios de Ghent y características específicas de cada síndrome, con expediente completo, ecocardiograma o resonancia magnética y tomografía computada, y pruebas de función respiratoria.* **Resultados:** *De un total de 338 pacientes con SM y SS, se detectaron 112 casos con deformidad torácica. Prevalencia de PE y PC en SM: 13.6 y 12.4; fue menor en SS. Hay compresión y desplazamiento de pulmón y cavidades cardiacas derechas por PE. Hay correlación entre el Índice de Haller y la presión sistólica de la arteria pulmonar incrementada es de 44 (p = 0.009).* **Conclusiones:** *La prevalencia de PE y PC en el SM y SS es alta, lo cual impacta en la función pulmonar y cardiovascular, en esas condiciones se requiere del manejo correctivo de la deformidad torácica y el objetivo no es estético.*

PALABRAS CLAVE: *Pectus excavatum. Pectus carinatum. Prevalencia. Daño pulmonar. Impacto cardiovascular.*

Abstract

Introduction: Pectus excavatum *(PE) and* carinatum *(PC) are common in Marfan syndrome (SM) and similar syndromes (SS). Patients can evolve without symptoms. In some there is depression, social adjustment disorders, pulmonary and cardiovascular symptoms in which there is controversy about their relationship with the structural damage of the thorax.* **Objective:** *To assess the prevalence of the type of thoracic deformity in patients with MS and SS in a historical and current cohort and to analyze the clinical, pulmonary and cardiovascular impact.* **Method:** *Prospective study. Subjects who met the Ghent criteria and who had a complete clinical record, an echocardiogram and/or magnetic resonance imaging, computed tomography and respiratory function tests were included.* **Results:** *Of a total of 338 patients with MS and SS, 112 cases with thoracic deformity were detected, the prevalence of PE and PC in SM 13.6 and 12.4, respectively, was lower in SS. There is compression and displacement of lung and right cardiac cavities by PE and the correlation between the Haller Index and the increased PASP is 44 (p = 0.009).* **Conclusions:** *The prevalence of PE and PC in SM and SS is high, which impacts on lung function and cardiovascular damage, requires corrective management of the thoracic deformity and not only implies for aesthetic purposes.*

KEY WORDS: *Pectus excavatum. Pectus carinatum. Prevalence. Lung damage. Cardiovascular impact.*

Correspondencia:
María Elena Soto
E-mail: mesoto50@hotmail.com

Fecha de recepción: 16-08-2018
Fecha de aceptación: 20-08-2018
DOI: 10.24875/GMM.18004581

Gaceta Med Mex. 2018;154(Suppl 2): S67-S78
Disponible en PubMed
www.gacetamedicademexico.com

Introducción

Las enfermedades del tejido conectivo conforman un grupo de padecimientos con diversa expresión clínica; la mejor conocida es el síndrome de Marfan (SM), pero existen otros padecimientos similares, con un fenotipo muy parecido y con características clínicas diferentes.[1]

En el SM, la incidencia varía de 1/5000 a 1-3/10 000, y se presenta en ambos sexos.[2] En padecimientos similares, la incidencia no se conoce con exactitud.

En estos padecimientos, las diversas manifestaciones clínicas se han asociado con mutaciones del gen FBN-1, el cual se encuentra en el cromosoma 15q21.1. Este gen está compuesto de 65 exones y codifica la fibrilina-1, una glucoproteína con peso molecular de aproximadamente 350 kDa, componente principal de las microfibrillas de la matriz extracelular, lo que implica que las diversas mutaciones conllevan un daño en el tejido conectivo.[3]

Los padecimientos similares al SM pueden estar asociados también a mutaciones en el gen FBN-1, pero en ellos se sabe de la participación de mutaciones en los genes del factor de crecimiento transformante 1 y 2.[4]

El diagnóstico es clínico. La nosología de Ghent permite identificarlos y clasificarlos, así como sospechar por características clínicas específicas la posibilidad de otros síndromes. Sin embargo, esto implica un reto en la identificación temprana del diagnóstico, lo cual se debe a que hay una amplia diversidad fenotípica, inclusive intrafamiliar, además de que genéticamente se ha atribuido a que existe un alto grado de mutaciones espontáneas,[5,6] lo cual hace que la expresión clínica sea muy diferente.

Una de las características clínicas que sobresalen en estos pacientes son los defectos faciales y musculoesqueléticos, lo que ayuda a que sean identificables. La talla alta y los defectos del esternón, de las costillas y de la columna vertebral se presentan en la mayoría desde el nacimiento.

El pecho hundido o *pectus excavatum* (PE) es una de las deformidades más comunes, cuya prevalencia es del 0.1 al 2.6 %,[7] seguido del *pectus carinatum* (PC) o «pecho de paloma» con un 0.6 %.[8,9] El PE consiste en un sobrecrecimiento de la región condral junto con un desplazamiento de la parte inferior del esternón, lo que resulta en una deformidad cóncava[10] que puede desencadenar fatiga, molestia o dolor torácico y compromete la respiración durante el ejercicio.[11] Ocurre en 1 de 300-1000 nacidos vivos, la relación hombre: mujer es de 4:1 y su progresión es evidente durante la adolescencia.[12]

Estas formas de deformidad torácica están relacionadas con el crecimiento anormal de los cartílagos costocondrales. Se han identificado siete tipos de PE y pueden estar presentes en 27 distintos padecimientos genéticos humanos asociados con mutaciones en diferentes exones del gen FBN-1.[13]

La etiología de estas deformidades en modelos animales se ha encontrado asociada a mutaciones genéticas del gen de la sulfotransferasa 4 (GAL3ST4) y afecta la codificación y función de la proteína, lo que implica un desequilibrio del metabolismo de sulfato que puede ser la causa común de varias enfermedades congénitas con deformidades esqueléticas. Por otro lado, en estos pacientes la presencia de escoliosis asociada al PE puede ser común.[14]

También el gen GPR126 está implicado en los humanos,[15-19] ya que actúa en el cartílago axial para regular la columna vertebral normal y el desarrollo del esternón en el ratón. El gen GPR126 parece dirigir la morfología esquelética normal regulando la morfogénesis del anillo fibroso, la supervivencia de los condrocitos y la expresión de Gal3st4 en tejidos de cartílago, lo cual ha sido demostrado en un modelo animal y proporciona datos robustos genéticos para determinar la fisiopatología de las deformidades del PE y de la enfermedad de columna idiopática.[20] De forma habitual vemos que la deformidad torácica va asociada a una grave deformidad en la columna vertebral (Figura 1).

Por lo tanto, no puede ser considerado como una condición benigna, ya que en el PE puede haber compresión de cavidades cardiacas cuando hay disminución considerable del espacio entre el esternón y la columna vertebral,[21,22] dando como consecuencia potenciales complicaciones hemodinámicas, exagerada interdependencia ventricular derecha y efectos en el crecimiento pulmonar y en la función de la vía aérea.[8] Los síntomas como hipotensión ortostática se relacionan con una reducción del retorno venoso en un ventrículo izquierdo comprometido, lo cual es evaluado en los cambios posturales del paciente.[23]

La decisión de realizar la corrección de ambos defectos ha sido controversial, debido a que hay estudios que informan de que la sobrevida en algunos es larga, aunque en otros se desconoce con certeza la repercusión clínica de estas deformidades.[24]

Estudios recientes han demostrado que el PE conduce a problemas cardiacos y pulmonares, y la

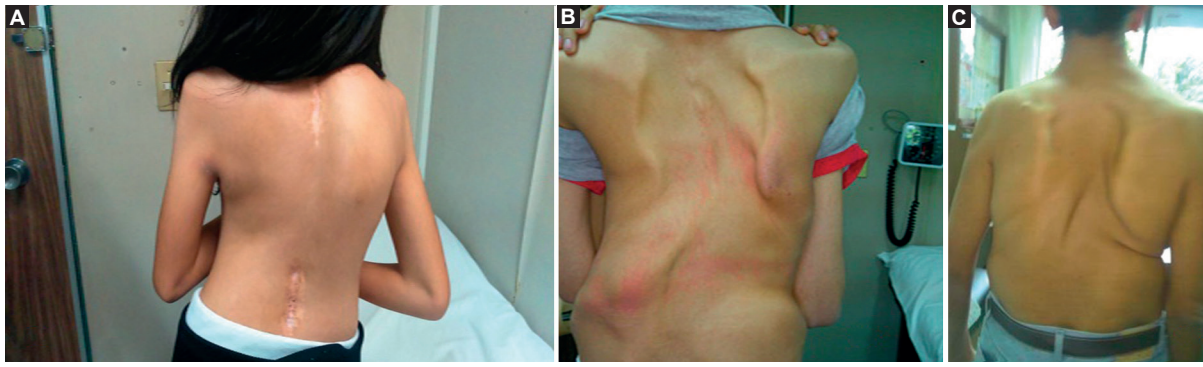

Figura 1. A: *mujer de 15 años con síndrome de LD con PC y escoliosis grave, que ameritó durante su evolución tres intervenciones quirúrgicas de columna.* **B:** *hombre de 21 años con Shprintzen-Goldberg con PC que mantiene mejoría con uso de corsé.* **C:** *hombre de 38 años con SM, escoliosis y PE con índice de Haller de 4.5.*

función del ventrículo izquierdo puede verse afectada.[25] En sujetos con PE, el tratamiento debe ser analizado más allá de la estética,[25] debido a que pueden cursar con afección psicológica, daño en la autoestima y tendencia al aislamiento social, lo cual hace que, en casos extremos, algunos adolescentes pueden desarrollar ideas suicidas.[26] Dependiendo de la gravedad de la deformidad musculoesquelética, los pacientes refieren dolor paraesternal, disnea con esfuerzo y arritmias, que puede ser corregido con cirugía.

El instituto es un lugar de referencia para el tratamiento de la dilatación y la disección aórtica, una complicación catastrófica más temida; sin embargo, otros problemas médicos de igual significancia acompañan a estos pacientes, por lo que la investigación de cada uno de los problemas permitirá conocer mejor el trasfondo etiológico, al saber la frecuencia y el impacto de cada uno de ellos.

El objetivo de este estudio fue analizar la prevalencia de las deformidades torácicas en el SM y en síndromes similares (SS), y el impacto clínico pulmonar y cardiovascular.

Método

Población

Cohorte histórica de 338 casos con SM entre septiembre de 1982 y diciembre de 2017. Un total de 112 sujetos con deformidad torácica de todas las edades fueron incluidos; de ellos, 88 cumplieron con criterios de Ghent[27] y correspondían a SM. Los pacientes con otros síndromes (Loeys-Dietz [LD], Beals Hecht, Shprintzen Goldberg, síndrome de MASS (de las siglas M (Mitral) A(Aortic) S (Skeletal) S (Skin) y enfermedad del tejido conectivo inespecífico [ETCI]) tuvieron las características clínicas que los distinguen.[28-34] Se contó con el consentimiento informado.

La intervención correctiva de la deformidad por PE o ETCI se realizó en forma prospectiva, entre enero de 2011 y enero de 2018. Se evaluaron los pacientes que acudieron a la consulta externa del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez. Se realizaron historia clínica completa, evaluación oftalmológica, evaluación cardiovascular y puntaje del *score* sistémico. Todos los pacientes tuvieron evaluación por ecocardiograma, resonancia magnética (RM) o tomografía computada (TC). A los casos detectados con compresión torácica e índice de Haller > 3.2 se les solicitaron pruebas respiratorias, espirometría y pletismografía. La mediciones del índice de Haller se evaluaron por un cardiólogo experto. A los sujetos detectados con compromiso pulmonar o cardiaco importante se les propuso intervención mediante la instalación de barras de Nuss. Los pacientes con dilatación aórtica en riesgo fueron intervenidos electivamente y en otros se realizó cirugía cardiaca de urgencia por disección aórtica.

Ecocardiografía

El cardiólogo-ecocardiografista realizó el ecocardiograma transtorácico con el paciente en decúbito lateral izquierdo. Se utilizó un equipo de ultrasonido IE35 (Philips Medical Systems, Bothell, Washington, EE.UU.) provisto de un transductor S5-1, con modo M, bidimensional y Doppler color, pulsado y continuo.

Se utilizaron los planos paraesternales en eje corto y largo, apical de cuatro, tres y dos cámaras, y supraesternal. En el eje largo paraesternal se valoró la presencia de prolapso de la válvula mitral y aórtica, y en el plano apical de cuatro cámaras se valoró la

presencia de prolapso de la válvula tricúspide. La gravedad de la insuficiencia mitral, aórtica y tricuspídea se valoró con Doppler color y continuo, de acuerdo con los lineamientos descritos. La función sistólica del ventrículo izquierdo se evaluó en los planos apicales de cuatro y dos cámaras, calculando la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo mediante el método de Simpson modificado, y se consideró normal cuando fue > 53 %.[35] La presión sistólica de la arteria pulmonar (PSAP) se determinó utilizando la velocidad pico de la regurgitación tricuspídea en el plano apical de cuatro cámaras con Doppler color y continuo. Se calculó el gradiente transtricuspídeo mediante la ecuación de Bernoulli modificada, y a este se sumó la presión auricular derecha de acuerdo con el colapso de la vena cava inferior. La PSAP fue clasificada como leve (30-49 mmHg), moderada (50-69 mmHg) o grave (> 70 mmHg). Esta clasificación de hipertensión pulmonar se basó en el consenso de expertos del American College of Chest Physicians/American Thoracic Society.[36]

Tomografía computada

Se empleo un tomógrafo de 256 cortes y doble fuente de energía (SOMATOM Definition Flash; Siemens Healthcare, Forchheim, Germany). Se hicieron estudios y una colimación de 128 × 0.6 mm. Se empleó un protocolo de reducción de dosis de radiación con modulación de corriente del tubo basada en el eje z.

Resonancia magnética

Los estudios fueron realizados en un equipo SIEMENS Magnetom Avanto de 1.5 Teslas. Las secuencias para la visualización y la valoración del tórax son secuencias T1 (sangre negra) en corte axial a un grosor de corte de 8 mm abarcando la totalidad del tórax. La disminución del diámetro anteroposterior se evalúa a través del índice de Haller, el cual se obtiene dividiendo el diámetro transverso máximo del tórax entre el diámetro anteroposterior mínimo (medición que se realiza desde el borde anterior del cuerpo vertebral hasta el borde posterior del esternón).[37]

Análisis estadístico

Las variables con distribución gaussiana se expresaron con medidas de tendencia central, media y desviación estándar; las variables sin distribución normal, con mediana y valor mínimo y máximo; y las variables categóricas, con porcentajes. La comparación de medias con distribución normal se realizó con la prueba t de Student o U de Mann-Whitney; para variables categóricas, con prueba de ji al cuadrada con corrección de Yates, o según el caso del número esperado menor de 5 prueba exacta de Fisher. Los cálculos de prevalencia se hicieron con tablas de 2 × 2, considerando la población en riesgo y el tiempo del estudio.

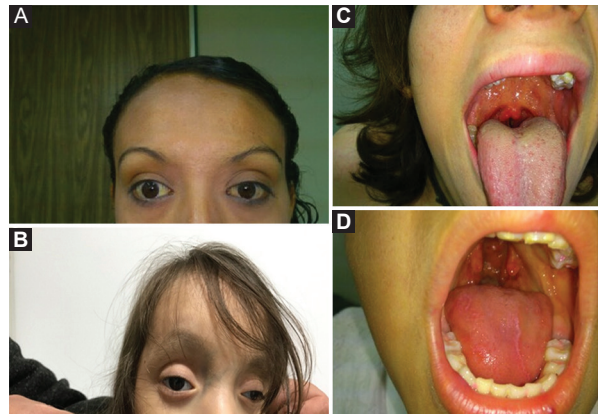

Figura 2. **A:** *mujer de 20 años con LD e hipertelorismo que fue intervenida por dilatación aortica de forma electiva con cirugía de David.* **B:** *niña de 3 años con LD, hipertelorismo y craneosinostosis.* **C:** *úvula bífida en un joven de 15 años con LD.* **D:** *úvula bífida con presentación diferente en un niño de 10 años con LD.*

Resultados

De un total de 338 pacientes con SM y SS se detectaron 112 casos con deformidad torácica, de los cuales 48 (43 %) eran mujeres y 64 (57 %) eran hombres, con una edad promedio de 28 ± 14 años. Los síndromes fueron SM en 88 (79 %), LD en 14 (13 %), Beals-Hecht en 3 (3 %), enfermedad del tejido conectivo inespecífico (ETCI) en 3 (3 %) y síndrome de MASS en 2 (2 %). Las características demográficas de los síndromes de muestran en la Tabla 1.

La frecuencia de los criterios de Ghent en cada síndrome y las características que los distinguen se muestran en la Tabla 2. El hipertelorismo estuvo presente en 12 de 14 (86 %) de los casos con LD y en otros había úvula bífida (Figura 2).

En 112 casos, la frecuencia de PE fue de 57 (51 %,) y la de PC fue de 55 (49 %), de los cuales la deformidad torácica fue simétrica o asimétrica en 36 (32 %) y 21 (18 %) vs. 26 (23 %) y 29 (26 %), respectivamente. Del total de PE y PC, hubo formas graves de ambos (Figura 3), las cuales fueron encontradas en un total de 5 (9 %) y 7 (16 %) casos, respectivamente.

Tabla 1. Características demográficas de los pacientes con síndrome de Marfan y padecimientos similares

	SM n = 88 (100)	LD n = 14 (100)	ETCI n = 3 (100)	SG n = 2 (100)	BH n = 3 (100)	MASS n = 2 (100)	Total
Adultos	80 (90)	7 (50)	1 (34)		3 (100)	2 (100)	94
Niños	8 (10)	7 (50)	2 (66)	2 (100)			18
Edad adultos	27 (5-64)	32 (21-38)	22		59 (21-61)	19 (18-20)	94
Edad niños	13 (9-16)	10 (5-32)	14 (13-15)	12 (7-16)			18
Mujeres	40 (46)	8 (57)	0	0	0	0	48
Hombres	48 (54)	6 (43)	3 (100)	2 (100)	3 (100)	2 (100)	64
IMC	29 ± 13	22 ± 11	16 ± 4	12 ± 6	28 ± 2	19 ± 2	17 ± 10
Lugar de origen.							
CDMX	43 (38)	6 (5.3)	3 (2.7)	1 (0.9)	0	2 (1.7)	55 (49)
Estado de México	12 (10.5)	4 (3.5)	0	0	0	0	16 (14)
Puebla	5 (4.5)	0	0	1 (0.5)	0	0	6 (5.3)
Guanajuato	5 (4.5)	1 (0.9)	0	0	0	0	6 (5.3)
Veracruz	3 (2.7)	0	0	0	1 (0.8)	0	4 (3.5)
Oaxaca	3 (2.7)	1 (0.8)	0	0	0	0	4 (3.5)
Chiapas	3 (2.7)	0	0	0	0	0	3 (2.7)
Michoacán	2 (1.8)	1 (0.9)	0	0	0	0	3 (2.7)
Zacatecas	2 (1.8)	0	0	0	0	0	2 (1.8)
Durango	2 (1.8)	0	0	0	0	0	2 (1.8)
Sinaloa	2 (1.8)	0	0	0	0	0	2 (1.8)
Tlaxcala	2 (1.8)	0	0	0	0	0	2 (1.8)
Guerrero	2 (1.8)	0	0	0	0	0	2 (1.8)
SLP	1 (0.9)	0	0	0	0	0	1 (0.9)
BCS	1 (0.9)	0	0	0	0	0	1 (0.9)
Tamaulipas	0	1 (0.9)	0	0	0	0	1 (0.9)
Hidalgo	0	0	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Yucatán	0	0	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Total	88 (78.5)	14 (12.5)	3 (2.7)	2	3	2	112

BCS: Baja California Sur; BH: Beals Hecht; CDMX: Ciudad de México; ETCI: enfermedad del tejido conectivo inespecífico; IMC: índice de masa corporal; LD: Loeys-Dietz; MASS: prolapso mitral, dilatación aórtica, alteraciones esqueléticas parecidas a Marfan y lesiones en piel; SG: Shprintzen Goldberg; SLP: San Luis Potosí; SM: síndrome de Marfan.

La relación del PE y la escoliosis se halló en 78 de 112 (70 %); el total de sujetos con escoliosis y PE fue de 39 de 57 (68 %), y con PC fue de 39 de 55 (71 %).

El promedio del índice de Haller en los pacientes con PE tuvo una mediana de 5.5 (rango: 2 a 53). La compresión de las cavidades derechas por PE ocurrió en 26 a de 57 (46 %), con una prevalencia del 7.6 %. El desplazamiento del corazón y el desplazamiento pulmonar se observó en 14 de 57 (25 %), con una prevalencia del 4 %.

El seguimiento prospectivo de los sujetos con PE después del año 2011 incluyó a 47 pacientes, de los cuales 10 fueron intervenidos quirúrgicamente por presentar dilatación o disección aórtica (ocho con cirugía de Bentall y dos con cirugía de David). La corrección del PE mediante barras de Nuss en los ocho primeros no se indicó por ser prioridad la intervención por dilatación o disección; los dos de cirugía electiva con procedimiento de David no tenían PE con efecto de compresión o desplazamiento de cavidades derechas. Los sujetos con

Tabla 2. Distribución y frecuencia de los criterios de Ghent para la clasificación del síndrome de Marfan y signos clínicos que predominan en padecimientos similares

Criterios de Ghent	SM n = 88 (100)	LD n = 14 (100)	ETCI n = 3 (100)	SG n = 2 (100)	BH n = 3 (100)	MASS n = 2 (100)	Total 112
AHF	56 (67)	9 (64)	0	1 (50)	1 (33)	0	67 (60)
Luxación de cristalino	46 (53)	2 (14)	0	2 (100)	0	0	50 (45)
Dilatación aórtica	78 (89)	13 (93)	0	2 (100)	3 (100)	1 (50)	97 (87)
Puntaje sistémico							
Steinberg/WM	79 (90)	12 (86)	3 (100)	2 (100)	3 (100)	2 (100)	101 (90)
Pectus carinatum	42 (48)	8 (57)	1 (33)	2 (100)	2 (67)	0	55 (49)
Pectus excavatum	46 (52)	6 (43)	2 (67)	0	1 (33)	2 (100)	
Pie cavo	52 (59)	13 (93)	3 (100)	2 (100)	2 (67)	1 (50)	73 (65)
Neumotórax							
Ectasia dural	68 (77)	9 (64)	3 (100)	2 (100)	2 (67)	1 (50)	86 (77)
Protrusión acetábulo	7 (8)	1 (7)	0	1 (50)	0	0	9 (8)
Reducción SS/SI	72 (82)	11 (79)	2 (67)	1 (50)	3 (100)	1 (50)	90 (80)
Escoliosis	69 (78)	12 (86)	1 (33)	2 (100)	1 (33)	1 (50)	86 (77)
Extensión de codo R	20 (18)	3 (2.7)	0	1 (50)	3 (100)	0	27 (24)
Rasgos faciales	83 (94)	13 (93)	2 (67)	2 (100)	3 (100)	2 (100)	105 (94)
Miopía	47 (53)	5 (36)	0	1 (50)	1 (33)	0	54 (48)
Estrías	63 (72)	10 (72)	3 (100)	2 (100)	2 (67)	2 (100)	82 (73)
Prolapso valvular mitral	61 (69)	9 (64)	0	2 (100)	1 (33)	2 (100)	75 (67)
Total PS	11 ± 3	10 ± 2	7 ± 1	14 ± 2	9 ± 1	12 ± 3	11 ± 3
Características en SS							
Hipertelorismo	0	12 (86)	0	1 (33)	0	0	13 (12)
Úvula bífida	0	8 (57)	0	0	0	0	8 (7)
Millia	0	8 (57)	0	0	0	0	8 (7)
Craneosinostosis	0	0	0	1 (50)	0	0	1 (0.8)
Arterias tortuosas	0	7 (50)	0	1 (50)	0	0	8 (0.8)
Orejas de duende	0	0	0	0	2 (67)	0	3 (2.7)
Contractura flexión	0	0	0	0	3 (100)	0	3 (2.7)

AHF: Antecedentes heredo-famiiares; BCS: Baja California Sur; BH: Beals Hecht; CDMX: Ciudad de México; ETCI: enfermedad del tejido conectivo inespecífico; LD: Loeys-Dietz; MASS: prolapso mitral, dilatación aórtica, alteraciones esqueléticas parecidas a Marfan y lesiones en piel; PS: Puntaje de score; R: Reducido; SG: Shprintzen Goldberg; SLP: San Luis Potosí; SS/SI: Segmento superior/segmento inferior; SM: síndrome de Marfan; SS: síndromes similares; WM: Walker Murdock.

PC seguidos de 2011 a la fecha fueron 48, de los cuales en 20 hubo dilatación o disección (o ambas) y la cirugía se realizó con procedimiento de Bentall y Bono (BB); en seis de manera electiva se realizó procedimiento de David. El comparativo del grupo de deformidad torácica en el que se realizaron más cirugías con dilatación aórtica importante fue el grupo de PC (p = 0.01).

Todos contaron con estudio ecocardiográfico, el cual mostró desde la primera evaluación dilatación o disección aórtica (Figura 4).

La prevalencia global de PE y PC, así como la razón de momios y el intervalo de confianza del 95 % en cada uno de los padecimientos, se muestran en la Tabla 3.

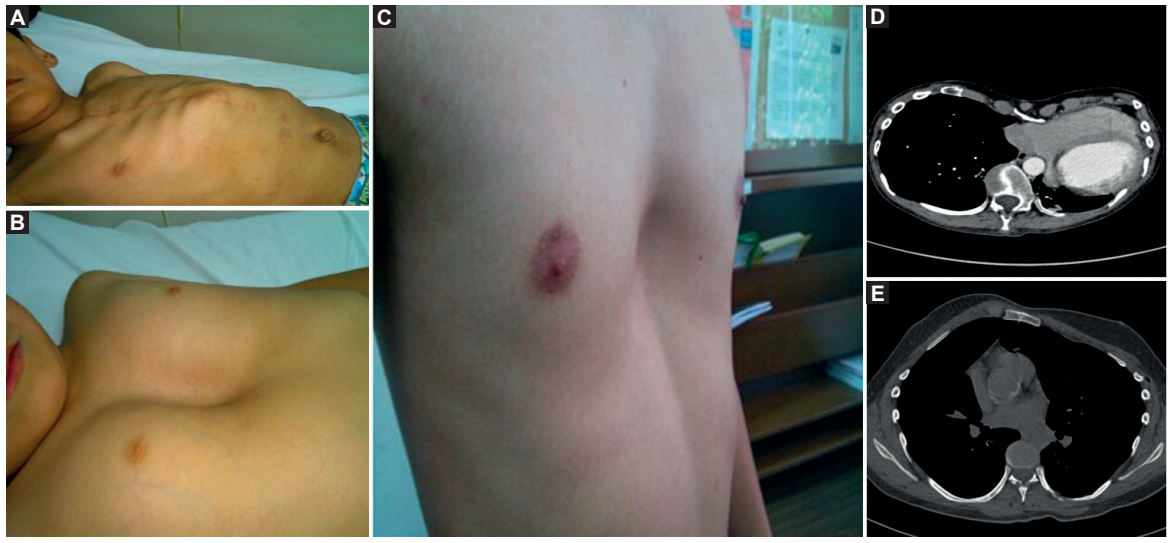

Figura 3. **A:** *niño de 3 años con Shprintzen-Goldberg intervenido por dilatación aortica grave, el cual tiene PC grave.* **B:** *niño de 3 años con LD, PE e índice de Haller de 7.5.* **C:** *hombre de 32 años con PE e índice de Haller de 9.5.*

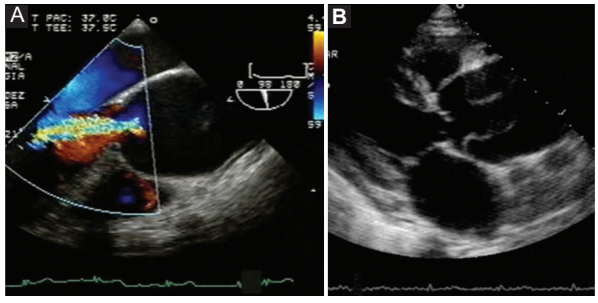

Figura 4. **A:** *ecocardiograma transesofágico que muestra aneurisma de la aorta ascendente e insuficiencia aórtica moderada.* **B:** *eje largo paraesternal que muestra dilatación de aorta ascendente con colgajo de la íntima, que sugiere disección de la aorta ascendente.*

Enfermedad cardiovascular

Se detectó dilatación aórtica en 97 (87 %), disección en 26 (23 %), prolapso valvular mitral (PVM) en 75 (67 %), prolapso valvular tricúspide en 22 (20 %) y prolapso valvular aórtico en 25 (22 %), insuficiencia mitral en 50 (45 %), insuficiencia aórtica en 49 (44 %) e insuficiencia tricúspide en 26 (23 %), y arritmias en 10 (8 %). La frecuencia de ellas por tipo de deformidad torácica se muestra en la Tabla 4.

De 14 pacientes que tuvieron desplazamiento de cavidades cardiacas por PE, 13 tuvieron PVM y un paciente tenía PC, lo que hace una frecuencia mayor de PVM en sujetos que presentan desplazamiento de cavidades por PE en la RM de 12 (intervalo de confianza del 95 %: 2-126; p = 0.001).

El promedio de la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo fue de 55 ± 10 %, y el de la PSAP fue de 29 ± 10 mmHg.

Enfermedad pulmonar

Se encontró patrón restrictivo pulmonar en 25 (22 %), obstructivo en 4 (3.5 %), desplazamiento pulmonar en 15 (13 %), presencia de bullas en 10 (9 %), neumotórax en 3 (2.5 %) y oligohemia en 1 (0.8 %) (Figuras 5 y 6). En los sujetos con PE, la correlación fue de 0.44; a mayor índice de Haller, mayor incremento de la PSAP, lo cual mostró significancia estadística (p = 0.009) (Figura 7). La comparación de estos hallazgos en relación con la deformidad torácica se muestra en la Tabla 4.

Cirugías realizadas

Con procedimiento de BB, un total de 30 (27 %), de las cuales 10 se realizaron entre 1982 y 2010 (periodo de 28 años) y 20 entre 2011 y 2017 (periodo de 6 años). Con procedimiento de David, 8 (7 %) entre 2012 y 2017.

Mortalidad

Fallecieron cuatro pacientes, de los cuales dos tenían SM; a uno de ellos, de 38 años, se le realizó la primera cirugía de BB en 2003 y la segunda re-Bentall en 2015, y falleció por choque cardiogénico; el segundo paciente ingresó con disección aórtica Stanford A, con involucro del tronco braquiocefálico, carótida común, interna y externa derechas, y segmento proximal de ambas subclavias y carótida común izquierda, se le realizó cirugía de BB en 2015, y falleció en su casa por nueva disección aórtica abdominal.

Tabla 3. Prevalencia general del *pectus excavatum* y del pectus carinatum en cada síndrome

	Pectus excavatum		*Pectus carinatum*	
	Prevalencia	RM (IC 95%)	Prevalencia	(IC 95%)
Marfan	13.6	14 (11.9-51.8)	12.4	15 (7.9-32.1)
Loeys Dietz	1.7	4 (1.3-12.06)	2.3	7.8 (2.6-23.6)
ETCI	0.59	10 (0.9-114)	0.29	2.6 (0.23-29.2)
Beals Hecht	0.29	2.4 (0.22-27.9)	0.59	10 (0.94-119)
Shprintzen Goldberg	0	-	0.59	-
MASS	0.59	1.1 (0.23-23.5)	0	-

ETCI: enfermedad del tejido conectivo inespecífico; IC: intervalo de confianza; MASS: prolapso mitral, dilatación aórtica, alteraciones esqueléticas parecidas a Marfan y lesiones en piel; RM: razón de momios.

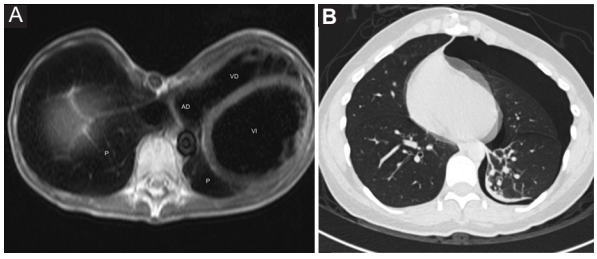

Figura 5. **A:** *joven de 18 años con SM e índice de Haller de 18. Resonancia Magnética. Secuencia T1 en corte axial. Desplazamiento cardiaco a hemitórax izquierdo con compresión extrínseca de las cavidades derechas, reducción importante del diámetro entre el cuerpo vertebral y el esternón.* **B:** *joven de 17 años con LD y PC, con extenso neumotórax izquierdo que desplaza al mediastino en sentido contralateral y que se asocia con adherencias pleurales hacia el lóbulo superior.*

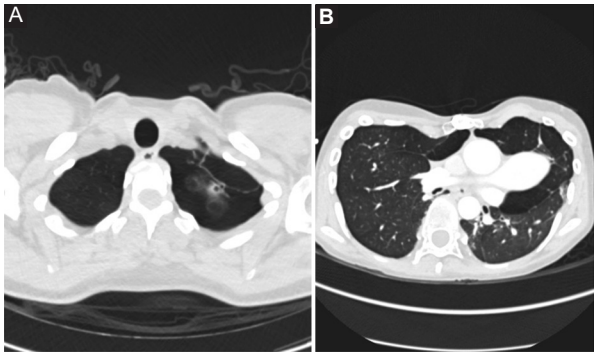

Figura 6. **A:** *joven de 17 años con LD y bullas subpleurales.* **B:** *joven de 15 años con aneurisma del arco aórtico que se extiende desde el arco proximal hasta el istmo con un diámetro de 61 mm. Muestra aéreas de oligohemia pulmonar.*

De los otros dos fallecimientos, uno con síndrome de LD, de 29 años, tuvo disección Stanford A De-Bakey III, insuficiencia aórtica grave y dilatación aórtica mayor de 90 mm, fue intervenido de urgencia y falleció a los 4 días posteriores por choque cardiogénico, y el otro paciente, también de 29 años, con Shprintzen Goldberg, ingresó con insuficiencia aórtica

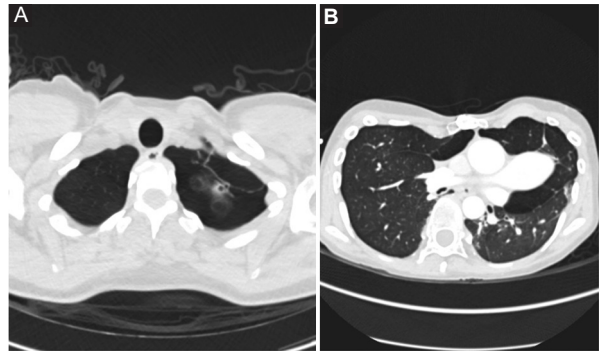

Figura 7. *Imagen que muestra la correlación entre el índice de Haller y la PSAP.*

importante y dilatación de senos de Valsalva de 98 mm, y falleció durante su estancia y preparación quirúrgica por fibrilación ventricular e hipotensión con paro cardiorrespiratorio. Los tres intervenidos lo fueron mediante el procedimiento de BB.

Los hallazgos clínicos, pulmonares y cardiovasculares de acuerdo con el tipo de deformidad torácica se muestran en la Tabla 4.

De los 112 pacientes se pudo seguir prospectivamente para el estudio actual, a partir de 2011, a 104, ya los otros dejaron de venir entre 2006 y 2011, pero se localizaron por vía telefónica y estaban vivos.

De los pacientes con SM que presentaban compresión cardiaca de cavidades derechas y fueron intervenidos mediante instalación de barras de NUSS se muestran los datos clínicos en la Tabla 5.

Limitación

No se estudiaron de forma prospectiva aspectos psicosociales ni síntomas asociados a depresión. Los pacientes estudiados tenían en su mayoría larga evolución de la enfermedad, y se requiere un estudio en

Tabla 4. Frecuencias de hallazgos cardiovasculares y pulmonares de acuerdo con la deformidad torácica

Complicación cardiovascular	Total 112 (100%)	*Pectus excavatum* n = 57 (51%)	*Pectus carinatum* n = 55 (49%)	p
Dilatación aórtica	97 (87)	46 (41)	51 (46)	0.09
Disección aórtica	26 (23)	9 (8)	17 (15)	0.09
Prolapso valvular mitral	75 (67)	41 (37)	34 (30)	NS
Prolapso valvular tricúspide	22 (20)	11 (10)	11 (10)	NS
Prolapso valvular aórtico	25 (22)	10 (9)	15 (13)	NS
Insuficiencia mitral	50 (45)	25 (22)	25 (22)	NS
Insuficiencia de tricúspide	26 (23)	16 (14)	10 (9)	NS
Insuficiencia aórtica	49 (44)	22 (20)	27 (24)	NS
Complicación pulmonar				
Patrón restrictivo	25 (22)	20 (18)	5 (4)	0.0001
Patrón obstructivo	4 (3.5)	4 (3.5)	0	NS
Neumotórax	3 (2.5)	2 (1.7)	1 (0.8)	NS
Bullas	4 (3.5)	2 (1.75)	2 (1.75)	NS
Enfisema paraseptal	1 (0.8)	1 (0.8)	0	NS
Oligohemia	1 (0.8)	1 (0.8)	0	NS
Desplazamiento de cavidades	15 (13)	14 (12.5)	1 (0.5)	0.0004
Compresión de cavidades derechas	27 (24)	27 (24)	0	0.0001

NS: no significativo.

el que la evaluación basal de las pruebas respiratorias se realice para determinar si los cambios estructurales torácicos incrementan la condición o el daño cardiopulmonar.

Discusión

En este estudio, la prevalencia de la deformidad torácica en el SM y SS es mayor que lo informado en la literatura.[7-9] La progresión de la deformidad torácica ocurre durante la adolescencia,[38-42] y por lo tanto en esta etapa es cuando los síntomas y los aspectos psicosociales pueden ser más evidentes, y sin embargo pueden ser menos considerados por el paciente o por el médico.[43]

En el SM y SS la principal complicación catastrófica es la dilatación y la disección de aorta, la cual es progresiva y disminuye la sobrevida con una tasa alta de mortalidad. Sin embargo, no hay síntomas específicos cuando la dilatación progresa, y los que pueden presentarse son inusuales. Cuando ocurre la disección aórtica los pacientes presentan dolor abdominal agudo o dolor en el pecho y la espalda; no obstante, también puede presentarse atípicamente con un dolor mínimo o nulo, lo que dificulta el diagnóstico, pues puede tratarse de sintomatología puramente pulmonar relacionada con neumotórax espontáneos.

El seguimiento de las cirugías realizadas en pacientes con SM por disecciones combinadas de tipo A y B muestra una tasa de supervivencia estimada a 5 años del 80,1 % y una tasa de reintervención del 55,3 %; por lo tanto, una tasa tan alta de reintervenciones pone de relieve la necesidad de una vigilancia y un tratamiento cuidadosos para los pacientes con SM que sobreviven a una disección aguda.[44]

El punto principal en estos padecimientos es reconocer que la mayor causa de mortalidad está relacionada con el incremento del diámetro aórtico; sin embargo, hay daño sistémico y generalizado, por lo que un alto grado de conocimiento y sospecha para integrar la compleja problemática de estos síndromes lleva implícito que requieren un manejo multidisciplinario que incluya reumatólogo, oftalmólogo, cardiólogo, ortopedista, odontólogo, psicólogo y ginecólogo en los casos de embarazo, con un consejo genético oportuno, para ofrecer integralmente la atención que se merecen.

En esta serie se puede establecer que hay una gran relevancia en tomar en cuenta toda la información

Tabla 5. Pacientes con síndrome de Marfan y *pectus excavatum* sometidos a cirugía correctiva del tórax

Caso	Año de ingreso	Sexo	Edad	Descripción	Cirugía
1	2011	H	11	10/09/2010 Inicio con precordial, cianosis 26/05/2011 Acudió a valoración, el ECO mostró PVM y PVT e IM leve. Notaron PE. 09/08/2012 Diagnóstico de SM, la RM mostró PE, índice de Haller de 4.5 que limitaba movimiento de cavidades derechas en diástole. Las PR con patrón restrictivo.	19/02/2013 Instalación de barras de Nuss. 13/07/2016 Retiro de barras de Nuss.
2	2001	H	32	20/01/1986 El paciente a los 5 años con palpitaciones, fue evaluado FINC, le indicaron verapamilo. 12/03/2001 Continuo con palpitaciones y disnea, acudió al INC, se diagnosticó SM, el ECO reportó IM, PVM, FA paroxística, y la RM PE con índice de Haller de 5.6. 20/03/2013 Incrementa la disnea, el ECO mostró IM grave y la RM PE con índice de Haller de 9.5, el corazón y pulmón desplazados sin dilatación aortica. Las PR con patrón restrictivo.	20/03/2013 Instalación de barras de Nuss. 09/10/2014 Cirugía para cambio valvular mitral.
3	2014	H	25	13/01/2014 El paciente con dolor torácico y palpitaciones, se diagnosticó SM. El ECO mostró aneurisma subvalvular mitral, IM leve. 18/02/2014 La RM PE con índice de Haller de 5.6. Compresión del tercio medio y apical de VD e IM. Las PR normales.	01/12/2014 Instalación de barras de Nuss.
4	2001	H	21	13/01/2001 El padre del paciente con diagnóstico de SM presentó disección aórtica y se revisaron los familiares. 05/08/09 El hijo (caso) fue diagnosticado con SM. El ECO mostro PVM, PVT y la RM PE con índice de Haller de 10 sin restricción respiratoria. 18/07/2012 Lumbalgia, dolor precordial, palpitaciones. 12/01/2015 La RM mostró incremento del índice de Haller a 32 y desplazamiento del corazón del lado Izquierdo con dilatación aórtica.	22/01/2015 Instalación de barras de NUSS.
5	2015	H	9	9/12/2014 Dolor torácico ocasional y disnea. 13/03/2015 Diagnóstico de SM, en un estudio de TC se mostró PE con índice de Haller de 5.9 que restringe el movimiento diastólico del VD en su tercio basal, sin dilatación aórtica. PR con patrón restrictivo.	01/05/2015 Instalación de barras de Nuss.
6	2016	H	20	19/05/2016 Disnea ocasional y dolor torácico, problemas psicosociales relacionados con el *pectus*. Se diagnosticó ETCI. 20/07/2016 El ECO mostró PVN, la RM PE con índice de Haller de 4.2, sin dilatación aórtica. PR normales.	08/03/2017 Instalación de barras de Nuss.
7	2017	H	16	27/03/2017 El padre con SM falleció por disección aórtica. Fue evaluada toda la familia y el paciente con SM. La RM mostró PE con índice de Haller de 9, compresión de la pared libre del ventrículo derecho, disfunción sistólica ventricular y dilatación aórtica.	03/07/2017 Instalación de barras de Nuss.

ECO: ecocardiograma; FINC: otro hospital; IM: insuficiencia mitral; INC: Instituto Nacional de Cardiología; PE: *pectus excavatum*; PR: *pruebas respiratorias*; PVM: prolapso valvular mitral; PVT: prolapso valvular tricúspide; RM: resonancia magnética; TC: tomografía computada.

pertinente, buscando pistas importantes con el fin de desarrollar un diagnóstico diferencial en casos de reto diagnóstico.

Las deformidades torácicas y la escoliosis son comunes en estos pacientes, y en esta serie se confirma que la escoliosis está altamente relacionada con la deformidad del tórax en el SM y los SS, lo cual tiene relación con disfunción pulmonar, que se expresa clínicamente en diferentes formas. Sin embargo, hay informes de que la condición de daño pulmonar asociada a esta relación de escoliosis con PE puede mejorar una vez que se realiza la corrección de la deformidad torácica, y hay además mejoría de la función ventricular derecha, pero aún es controversial.[44]

La intervención correctiva del tórax en esta serie tiene muy corta evolución; sin embargo, la mejoría clínica ha sido evidente, aunque se requiere seguimiento a largo plazo para determinar si la intervención mejora las condiciones pulmonares y cardiacas, con preguntas de investigación muy concretas.

Aunque los síntomas pulmonares no son una característica principal en el SM, es evidente lo encontrado en esta serie, que muchos de los pacientes tienen cierto grado de patología pulmonar subyacente. El neumotórax espontáneo unilateral o bilateral es una manifestación clínica común, y su prevalencia es del 4.4 %; en esta serie fue menor, pero es factible que algunos casos previos a la intervención realizada lo hayan presentado y en su momento no se realizaran los estudios pertinentes de imagen.[45] Otras anomalías, como las congénitas lobulares, han sido reportadas, así como cambios fibróticos en panal de abeja y enfisema.[46-49]

En pacientes con PE, algunas de las alteraciones cardiovasculares, como palpitaciones, dolor torácico ocasional y disnea, o bien esofágicas manifestadas por dolor torácico «atípico» o reflujo gastroesofágico, son el resultado de la compresión del mediastino causada por el choque del esternón, que es la causa de muchos de los síntomas y de los hallazgos electrocardiográficos.[50]

La compresión ventricular derecha ha sido detectada en estos pacientes con y sin desplazamiento de las estructuras cardiacas. Por ello se ha sugerido que la evaluación anatómica y funcional es de gran importancia para una comprensión integral de la enfermedad y un plan de evaluación de cambios en el seguimiento y tratamiento adecuados, en los que el apoyo de la imagen es fundamental.[51] La frecuencia y la prevalencia de esta condición se confirman en esta serie, y tiene relevancia clínica y funcional.

Los estudios de prevalencia indican al investigador la abundancia de los eventos que pueden presentarse en una población susceptible a ciertas complicaciones dentro de su enfermedad, y tiene su mayor utilidad en los estudios de planificación de servicios sanitarios. Las alteraciones musculoesqueléticas de estos pacientes deben ser tomadas en cuenta para su atención oportuna y pueden ser la base integral del estudio etiológico, ya que pueden guardar amplia interrelación con situaciones graves de la enfermedad.

El PE y el PC tienen alta prevalencia en el SM y el LD. El PE es progresivo y conlleva la compresión de estructuras cardiacas y pulmonares, lo cual está relacionado con disfunción pulmonar. Un hallazgo relevante es que hay correlación entre un mayor índice de Haller y la PSAP, lo cual no ha sido previamente reportado y puede tener relevancia clínica pronóstica.

Las manifestaciones cardiovasculares parecen estar relacionadas con el desplazamiento y la compresión de las cavidades derechas. Sin embargo, a pesar del impacto que la deformación por PE tiene sobre el funcionamiento de los órganos en el tórax y ha sido informado desde hace más de dos décadas,[52,53] se requieren estudios prospectivos proyectados para evaluar cada una de las manifestaciones, relacionadas con cada tipo de deformidad, con la presencia de prolapso valvular, arritmias y disfunción ventricular derecha.

Los métodos de imagen son complementarios entre sí y aportan gran conocimiento de los cambios vasculares y esqueléticos durante la evaluación de estos pacientes. La ecocardiografía podría determinar el estado basal al momento del diagnóstico y los cambios durante el efecto compresivo o no compresivo de las deformidades torácicas. La RM y la TC desempeñan un papel fundamental en los cambios estructurales para la decisión correctiva de la deformidad, principalmente en sujetos con disfunción pulmonar y cardiaca, cuya interrelación requiere una investigación precisa y enfocada a cada problema.

Bibliografía

1. Hoffjan S. Genetic dissection of Marfan syndrome and related connective tissue disorders: an update 2012. Mol Syndromol. 2012;3:47-58.
2. Judge DP, Dietz HC. Marfan' syndrome. Lancet. 2005;366:1965-76.
3. Collod-Béroud G, Le Bourdelles S, Ades L, Ala-Kokko L, Booms P, Boxer M, et al. Update of the UMD-FBN1 mutation database and creation of an FBN1 polymorphism database. Int J ClinExp Med. 2015;8:7419-24.
4. Stheneur C, Collod-Béroud G, Faivre L, Gouya L, Sultan G, Le Parc JM, et al. Identification of 23 TGFBR2 and 6 TGFBR1 gene mutations and genotype-phenotype investigations in 457 patients with Marfan syndrome type I and II, Loeys-Dietz syndrome and related disorders. Hum Mutat. 2008;29:E284-95.
5. Campens L, Callewaert B, Muiño Mosquera L, Renard M, Symoens S, De Paepe A, et al. Gene panel sequencing in heritable thoracic aortic disorders and related entities results of comprehensive testing in a cohort of 264 patients. Orphanet J Rare Dis. 2015;10:9.
6. Liu DL, Cao JH, Yang J, He F, Wang Y, Fan N, et al. A novel mutation in fibrillin-1 gene identified in a Chinese family with Marfan syndrome. Int J Clin Exp Med. 2015;15:7419-24.
7. Cobben JM, Oostra RJ, van Dijk FS. Pectus excavatum and carinatum. Eur J Med Genet. 2014;57:414-7.
8. Coskun ZK, Turgut HB, Demirsoy S, Cansu A. The prevalence and effects of pectus excavatum and pectus carinatum on the respiratory function in children between 7-14 years old. Indian J Pediatr. 2010;77:1017-9.
9. Westphal FL, Lima LC, Lima Neto JC, Chaves AR, Santos Júnior VL, Ferreira BL. Prevalence of pectus carinatum and pectus excavatum in students in the city of Manaus, Brazil. J Bras Pneumol. 2009;35:221-6.
10. Kelly Jr RE. Pectus excavatum: historical background, clinical picture, preoperative evaluation and criteria for operation. Semin Pediatr Surg. 2008;17:181-93.
11. Lesbo M, Tang M, Nielsen HH, Frøkiær J, Lundorf E, Pilegaard HK, et al. Compromised cardiac function in exercising teenagers with pectus excavatum. Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2011;13:377-80.
12. Williams AM, Crabbe DC. Pectus deformities of the anterior chest wall. Paediatr Respir Rev. 2003;4:237-42.

13. Reyes-Hernández OD, Palacios-Reyes C, Chávez-Ocaña S, Cortés-Malagón EM, Alonso-Themann PG, Ramos-Cano V, et al. Skeletal manifestations of Marfan syndrome associated to heterozygous R2726WFBN1 variant: sibling case report and literature review. BMC Musculoskelet Disord. 2016;17:79.
14. Hong JY, Suh SW, Park HJ, Kim YH, Park JH, Park SY. Correlations of adolescent idiopathic scoliosis (EI) and pectus excavatum. J Pediatr Orthop. 2011;31:870-4.
15. Kou I, Takahashi Y, Johnson TA, Takahashi A, Guo L, Dai J, et al. Genetic variants in GPR126 are associated with adolescent idiopathic scoliosis. Nat Genet. 2013;45:676-9.
16. Sharma S, Gao X, Londono D, Devroy SE, Mauldin KN, Frankel JT, et al. Genome-wide association studies of adolescent idiopathic scoliosis suggest candidate susceptibility genes. Hum Mol Genet. 2011;20:1456-66.
17. Takahashi Y, Kou I, Takahashi A, Johnson TA, Kono K, Kawakami N, et al. A genome-wide association study identifies common variants near LBX1 associated with adolescent idiopathic scoliosis. Nat Genet. 2011;43:1237-40.
18. Wu S, Sun X, Zhu W, Huang Y, Mou L, Liu M, et al. Evidence for GAL3ST4 mutation as the potential cause of pectus excavatum. Cell Res. 2012;22:1712-5.
19. Xu JF, Yang GH, Pan XH, Zhang SJ, Zhao C, Qiu BS, et al. Association of GPR126 gene polymorphism with adolescent idiopathic scoliosis in Chinese populations. Genomics. 2015;105:101-7.
20. Karner CM, Long F, Solnica-Krezel L, Monk KR, Gray RS. Gpr126/Adgrg6 deletion in cartilage models idiopathic scoliosis and pectus excavatum in mice. Hum Mol Genet. 2015;24:4365-73.
21. Kragten HA, Siebenga J, Höppener PF, Verburg R, Visker N. Symptomatic pectus excavatum in seniors (SPES): a cardiovascular problem? A prospective cardiological study of 42 seniors with a symptomatic pectus excavatum. Neth Heart. 2011;19:73-8.
22. Tardy MM, Filaire M, Patoir A, Gautier-Pignonblanc P, Galvaing G, Kwiatkowski F, et al. Exercise cardiac output limitation in pectus excavatum. J Am Coll Cardiol. 2015;66:976-7.
23. Bafus BT, Chiravuri D, van der Velde ME, Chu BI, Hirshl R, Farley FA. Severe hypotension associated with the prone position in a child with scoliosis and pectus excavatum undergoing posterior spinal fusion. J Spinal Disord Tech. 2008;21:451-4.
24. Kelly Jr RE, Lawson ML, Paidas CN, Hruban RH. Pectus excavatum in a 112-year autopsy series: anatomic findings and the effect on survival. J Pediatr Surg. 2005;40:1275-8.
25. Gürsu AH, Karagün BS, Korkmaz O, Gürsu SS, Uçar MA. Correlation between Haller index and echocardiographic and spirometric findings in children with pectus excavatum. Turk Kardiyol Dern Ars. 2014;42:259-64.
26. Ji Y, Liu W, Chen S, Xu B, Tang Y, Wang X, et al. Assessment of psychosocial functioning and its risk factors in children with pectus excavatum. Health Qual Life Outcomes. 2011;9:28.
27. Loeys BL, Dietz HC, Braverman AC, Callewaert BL, De Backer J, Devereux RB, et al. The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome. J Med Genet. 2010;47:476-85.
28. Yetman AT, Beroukhim RS, Ivy DD, Manchester D. Importance of the clinical recognition of Loeys-Dietz syndrome in the neonatal period. Pediatrics. 2007;119:1199-202.
29. Johnson PT, Chen JK, Loeys BL, Dietz HC, Fishman EK. Loeys-Dietz syndrome: MDCT angiography findings. AJR Am J Roentgenol. 2007;189:W29-35.
30. Jamsheer A, Henggeler C, Wierzba J, Loeys B, De Paepe A, Stheneur Ch, et al. A new sporadic case of early-onset Loeys-Dietz syndrome due to the recurrent mutation p.R528C in the TGFBR2 gene substantiates interindividual clinical variability. J Appl Genet. 2009;50:405-10.
31. Tunçbilek E, Alanay Y. Congenital contractural arachnodactyly (Beals syndrome). Orphanet Journal of Rare Diseases. 2006;1:20.
32. Robinson PN, Neumann LM, Demuth S, Enders H, Jung U, König R, et al. Shprintzen-Goldberg syndrome: fourteen new patients and a clinical analysis. Am J Med Genet A. 2005;135:251-62.
33. Shprintzen RJ, Goldberg RB. A recurrent pattern syndrome of craniosynostosis associated with arachnodactyly and abdominal hernias. J Craniofac Genet Dev Biol. 1982;2:65-74.
34. Bergman R, Nevet MJ, Gescheidt-Shoshany H, Pimienta AL, Reinstein E. Atrophic skin patches with abnormal elastic fibers as a presenting sign of the MASS phenotype associated with mutation in the fibrillin 1 gene. JAMA Dermatol. 2014;150:885-9.
35. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2015;16:233-70.
36. McLaughlin VV, Archer SL, Badesch DB, Barst RJ, Farber HW, Lindner JR, et al. American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents; American Heart Association; American College of Chest Physicians; American Thoracic Society, Inc; Pulmonary Hypertension Association. ACCF/AHA 2009 expert consensus document on pulmonary hypertension: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association developed in collaboration with the American College of Chest Physicians; American Thoracic Society, Inc.; and the Pulmonary Hypertension Association. J Am Coll Cardiol. 2009;53:1573-619.
37. Daunt SW. Cohen JH, Miller SF. Age related normal ranges for the Haller Index in children. Pediatr Radiol. 2004;34:326-30.
38. Williams AM, Crabbe DC. Pectus deformities of the anterior chest wall. Paediatr Respir Rev. 2003;4:237-42.
39. Tocchioni F, Ghionzoli M, Pepe G, Messineo A. Pectus excavatum and MASS phenotype: an unknown association. J Laparoendosc Adv Surg Tech A. 2012;22:508-13.
40. Cartoski MJ, Nuss D, Goretsky MJ, Proud VK, Croitoru DP, Gustin T, et al. Classification of the dysmorphology of pectus excavatum. J Pediatr Surg. 2006;41:1573-81.
41. Rattan AS, Laor T, Ryckman FC, Brody AS. Pectus excavatum imaging: enough but not too much. Pediatr Radiol. 2012;40:168-72.
42. Van Tongerloo A, De Paepe A. Psychosocial adaptation in adolescents and young adults with Marfan syndrome: an exploratory study. J Med Genet. 1998;35:405.
43. Wang B, Cao XB, Qiu Y, Qian BP, Sun X, Huang AB, et al. [Pulmonary dysfunction patterns in patients with Marfan and Marfanoid syndrome associated with scoliosis and the influencing factors]. Zhonghua Wai Ke Za Zhi. 2010;48:686-9.
44. Chung JH, Park HJ, Kim KT. Scoliosis after pectus excavatum correction: does it improve or worsen? Eur J Cardiothorac Surg. 2017;52:76-82.
45. Hall JR, Pyeritz RE, Dudgeon DL, Haller JA Jr. Pneumothorax in the Marfan syndrome: prevalence and therapy. Ann Thorac Surg. 1984;37:500-8.
46. Sharma BK, Talukdar B, Kapoor R. Cystic lung in Marfan's syndrome. Thorax. 1989;44:978-9.
47. Sensenig DM, LaMarche P. Marfan's syndrome and spontaneous pneumothorax. Am J Surg. 1980;139:602-4.
48. Landman S, Burgener FA. Pneumothorax in Marfan's disease. N Y State J Med. 1976;76:2180-1.
49. Breslin ABX. Recurrent pneumothorax in a patient with the Marfan syndrome. Med J Aust. 1973;1:1191-3.
50. Chan Wah Hak YS, Lim YP, Liew R, Hsu LF. Pectus excavatum: uncommon electrical abnormalities caused by extrinsic right ventricular compression. J Cardiovasc Electrophysiol. 2014;25:324-7.
51. Dore Reyes M, De La Torre C, Bret Zurita M, Triana Junco P, Jiménez Gómez J, Romo Muñoz M, et al. Benefits of magnetic resonance for the study of pectus excavatum in children: initial experience. Cir Pediatr. 2017;30:71-6.
52. Sogawa M, Ohzeki H, Namura O, Hayashi J. Preoperative respiratory physiotherapy for a patient with severe respiratory dysfunction and annuloaortic ectasia. Ann Thorac Cardiovasc Surg. 2003;9:266-9.
53. Scherer LR, Arn PH, Dressel DA, Pyeritz RM, Haller JA Jr. Surgical management of children and young adults with Marfan syndrome and pectus excavatum. J Pediatr Surg. 1988;23:1169-72.

FUNDADA EN 1864

Gaceta Médica de México

Órgano Oficial de la Academia Nacional de Medicina de México, A.C.

www.anmm.org.mx

INSTRUCCIONES PARA LOS AUTORES

La revista **Gaceta Médica de México** es el Órgano Oficial de la Academia Nacional de Medicina. Sus espacios están abiertos a los académicos, así como a todo miembro de la comunidad médica que manifieste interés por utilizar este foro para divulgar sus trabajos.

Gaceta Médica de México se publica con periodicidad bimestral (seis números por año y suplementos). Todos los trabajos enviados para su publicación deberán de apegarse estrictamente a las normas y formatos que se describen abajo, y serán sujetos a revisión por expertos pares y por Editores para dictaminar su aceptación.

El propósito de **Gaceta Médica de México**, es publicar trabajos originales del amplio campo de la medicina, así como proporcionar información actualizada y relevante para el área de la salud. Lea cuidadosamente las instrucciones y apéguese a estas lo que condicionará el envío a revisión.

Con este propósito, **Gaceta Médica de México** considerará contribuciones en las siguientes secciones:

- Editoriales
- Artículos Originales
- Simposios Presentados en sesiones ordinarias de la ANMM
- Artículos de Revisión
- Comunicaciones Breves
- Cartas al Editor

Editoriales

La participación en esta sección será por invitación expresa de los Editores y estará dedicada al análisis y la reflexión sobre los problemas de salud de la población, los distintos enfoques preventivos y terapéuticos, así como los avances logrados en el campo de la investigación biomédica. La extensión sugerida es de 1500 a 2000 palabras.

Artículos Originales

Los artículos originales son aquellos que hacen aportación al conocimiento vigente o innovación deberán contener en la página frontal, el título conciso (15 palabras) e informativo del trabajo; nombre y apellido(s) completos de cada autor sin abreviaturas; los departamentos institucionales en los cuales se realizó el trabajo, nombre y dirección actual y correo electrónico del autor responsable de la correspondencia; en su caso, mencionar las fuentes del financiamiento de la investigación; y un título corto menor de 40 caracteres (contando espacios y letras). Se sugiere consultar la página de los Requisitos Uniformes para los Manuscritos Enviados a Revistas Biomédicas (www.icmje.org) para mayor información sobre la preparación de los manuscritos: Comité Internacional de Editores de revistas Biomédicas (http://www.icmje.org/recommendations/browse/manuscript-preparation/preparing-for-submission.html) El documento escrito no deberá exceder de 3000 palabras y debe apegarse a las instrucciones a los autores.

Resumen estructurado en español

Que contenga: a) antecedentes y objetivos b) Métodos c) Resultados y c) Conclusiones, no más de 200 palabras.

Al final se anotarán 3 a 5 palabras clave, para facilitar la inclusión en índices internacionales. Se recomienda emplear los términos del Medical Subject Headings del Index Medicus o Medline.

Resumen en inglés

Será escrito en un máximo de 200 palabras con las mismas características que el resumen en español. Se iniciará con una versión del título del trabajo en el idioma inglés. También se señalarán de 3 a 5 palabras clave (key words). Se sugiere que este párrafo sea revisado por un traductor experimentado en textos médicos a fin de garantizar la calidad del mismo.

Introducción

Deberá incluir los antecedentes directos, el planteamiento del problema y el propósito del estudio en una redacción concisa debidamente sustentada en la bibliografía.

Métodos

Se señalarán diseño, selección de la muestra, sujetos estudios, los técnicas empleados con las referencias pertinentes, en tal forma que la lectura de este capítulo permita a otros investigadores, reproducir o realizar estudios similares. Los métodos estadísticos empleados deberán señalarse claramente con la referencia correspondiente.

Resultados

En esta sección se deberá describir los resultados relacionados con el objetivo del trabajo, acompañados de las figuras o tablas estrictamente necesarias y que amplíen la importancia vertida en el texto.

Discusión

Deberá analizar las similitudes o discrepancias de sus resultados obtenidos con otros descritos en la literatura médica basados en los objetivos e hipótesis planteadas. Al finalizar deberá señalar las limitantes identificadas del estudio y las perspectivas a futuro que plantean sus resultados. Los artículos originales y deberán incluir sección breve de Conclusiones.

Agradecimientos

En esta sección se describirán los agradecimientos a personas e instituciones estrictamente necesarias, así como los financiamientos utilizados.

Referencias

Se presentarán de acuerdo con los Requisitos Uniformes para los Manuscritos Enviados a Revistas Biomédicas (Comité Internacional de Editores de Revistas Biomédicas y sistema Vancouver): http://www.icmje.org/recommendations/browse/manuscript-preparation/preparing-for-submission.html

Las referencias se indicarán con números arábigos en forma consecutiva y en el orden en que aparecen acotadas por primera vez dentro del texto. Se referirán en el texto, tablas y pies de figura con los números arábigos correspondientes cuando corresponda al caso**.**

En las citas con múltiples autores (más de seis autores), se deberá incluir únicamente los 6 primeros autores del trabajo, seguido de et al; después del 6º autor. En el caso de 6 ó menos autores, se incluirá en la cita a todos ellos. http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html

Los artículos publicados en revistas periódicas deberán aparecer en el formato siguiente:

Welt CK, Chan JL, Bullen J, Murphy R, Smith P, DePaoli AM, et al. Recombinant human leptin in women with hypothalamic amenorrhea. N Engl J Med. 2004(10); 351:987-97.

Ruiz-Matus C, Kuri-Morales P, Narro Robles J. Comportamiento de la temporadas de influenza en México de 2010 a 2016, análisis y prospectiva. Gac Med Mex.2017 (2);153:205-13

Las referencias a libros deberán incluir el nombre completo de la editorial así como la ciudad y país de la publicación y el año en que se publicó, de acuerdo al siguiente modelo:

Aréchiga H, Somolinos J. Contribuciones mexicanas a la medicina moderna. México, D.F: Fondo de Cultura Económica. 1994.

Las referencias a capítulos en libros deberán aparecer de la siguiente forma: Pasternak RC, Braunwald E. Acute myocardial infarction. En: Isselbacher KJ, Braunwald E, Wilson JD, Martin JB, Fauci AS, Kasper DL eds. Harrison's Principles of Internal Medicine 12a. Ed. New York: McGraw-Hill Inc., 1994., pp. 1066-1077.

Tablas (máximo 3)

Deberán presentarse máximo tres tablas a doble espacio, numerados en forma consecutiva con caracteres arábigos en el orden citado dentro del texto, con los títulos en la parte superior y el significado de las abreviaturas, así como las notas explicativas al pie. Deberán estar en español. Se incluirán en hoja aparte después de la sección de referencias.

Figuras (máximo 3)

Calidad: Las figuras, trazados y dibujos deben ser generados con programas de gráficos de alta resolución (JPG, TIFF, EPS, Word e Illustrator).

Los pies de figura se escribirán a doble espacio. El pie contendrá la información necesaria deberá estar en español para interpretar correctamente la figura sin recurrir al texto.

Toda la iconografía debe ser original. En caso contrario, se debe citar la referencia del origen y el autor deberá obtener el permiso previo de la editorial respectiva para su publicación en **Gaceta Médica de México**. En las figuras no se repetirán datos ya descritos en el texto.

Las fotografías de objetos incluirán una regla para calibrar las medidas de referencia. En las microfotografías deberá aparecer la ampliación microscópica o una barra de micras de referencia.

En el caso de corresponder a pacientes, no deben aparecer el nombre, la cara y los datos personales del paciente tanto en las fotografías como en las figuras. En caso de contener ilustraciones a color tendrán un costo que se deberá cubrir el autor correspondiente a la empresa Editorial.

Simposios

Se publicarán únicamente los simposios presentados en las sesiones de la Academia Nacional de Medicina. Serán enviados a la Gaceta por el Coordinador, quien se responsabilizarán de la calidad, presentación de los manuscritos y de su secuencia y estructura, incluyendo un resumen general en español y en inglés, en formato libre y que no excedan de 200 palabras. El documento escrito no deberá exceder de 5000 palabras y debe apegarse a las instrucciones a los autores.

Artículos de Revisión

Será sobre un tema de actualidad y relevancia médica escrito por expertos, que aporte experiencias propias del Autor y su grupo de trabajo, defina y clarifique un problema de salud; Haga aportaciones útiles, resalte la perspectiva en el campo del conocimiento y realice propuestas relevantes sobre el tema. El autor principal o el correspondiente deberá ser una autoridad en el área que se revisa y deberá anexar una lista bibliográfica de sus contribuciones en el tópico. Las secciones y subtítulos serán de acuerdo con el criterio del autor. La extensión máxima del texto será de 3500 palabras. Se deberá incluir un resumen en español y otro en inglés. (máximo 200 palabras para cada uno), en formato libre y las ilustraciones deberán ser las estrictamente necesarias, podrá contener 2 tablas y 2 figuras como máximos; la bibliografía deberá ser suficiente y adecuada y en la forma antes descrita. Se recomienda que el número sea entre 40 y 60 citas para este tipo de artículos con una antigüedad no mayor de 5 años para el 75% de ellas.

Cartas al Editor

Tendrán una extensión de 250 palabras como máximo incluyendo referencias bibliográficas (máximo5). En caso de contar con un comentario o replica por parte de un autor mencionado en la Carta al Editor, los Editores lo publicarán simultáneamente.

Comunicaciones Breves

Los artículos a publicar en Comunicaciones Breves serán trabajos del amplio campo de la medicina y la salud, inéditos originales producto de conocimientos u observaciones propias del autor o serie de casos cortas, así como aportaciones de interés para la ANMM. Se sugiere consultar la página de los Requisitos Uniformes para los Manuscritos Enviados a Revistas Biomédicas (www.icmje.org) para mayor información sobre la preparación de los manuscritos: Comité Internacional de Editores de revistas Biomédicas (http://www.icmje.org/recommendations/browse/manuscript-preparation/preparing-for-submission.html) El documento escrito no deberá exceder de 2000 palabras y debe apegarse a las instrucciones a los autores.

Presentación del Manuscrito

Los trabajos enviados deberán acompañarse de una carta firmada por todos los autores del trabajo, en la que se haga constar que éste no ha sido publicado con anterioridad, ni se ha enviado simultáneamente a otra revista, que no existe conflicto de intereses y en caso de ser aceptada ceden los derechos de autor a la Gaceta Médica de México. Los trabajos se aceptarán para su publicación, después de una revisión por pares y por los Editores de la Gaceta. Las opiniones contenidas en el artículo, son responsabilidad de los autores.

Todos los artículos enviados a revisión deberán incluir sin excepción página frontal, el texto completo, tablas y figuras. Los textos deberán estar en Word. En la hoja frontal deberá aparecer el título del trabajo, los nombres de los autores, su institución de adscripción sin incluir el nombramiento institucional ni los grados académicos, la dirección de correo electrónico del autor correspondiente, además de un título corto de no más de 40 caracteres. Deberán estar escritos correctamente en lengua española (castellano). El texto deberá estar escrito, a doble espacio, y comenzando en página nueva cada una de las secciones: página frontal, los resúmenes en español y en inglés con sus palabras clave, el texto, los agradecimientos y las referencias los cuadros y pies de figuras serán en hojas por separado. Se numerarán las páginas en forma consecutiva comenzando con la página frontal, y se colocará el número en el extremo superior derecho de cada página.

Ningún trabajo será aceptado para su revisión editorial si no cumple con las normas señaladas.

Los trabajos deberán ser depositados en su versión electrónica en el siguiente URL:

http://publisher.gacetamedicademexico.permanyer.com

Se extenderá acuse de recibo electrónico al autor y en tiempo oportuno se le comunicará el dictamen del Editor. Todo material aceptado para publicación en **Gaceta Médica de México** será propiedad de la revista por lo que la reproducción total o parcial deberá ser autorizada por la Gaceta.