

DIRECTORIO

Dr. Jesús Madueña Molina
Rector

Med. Esp. Gerardo Alapizco Castro
Secretario General

Dr. Alfonso Mercado Gómez
Director de Servicio Escolares

Dr. José Alfredo Contreras Gutiérrez
Director CIDOCS

Dr. Emilio Heraclio Lora Fierro
Sub-Director CIDOCS

Dra. Silvia Anel Prince Angulo
Sub-Director de Enseñanza CIDOCS

CONSEJO EDITORIAL

Dr. René Drucker Colín
Universidad Nacional Autónoma de México

Dr. Oscar Arias Carreón
Technical University of Munich, Germany

Dr. Luis Alberto Kvitko
Facultad de Medicina. Universidad de Buenos Aires, Argentina

Dr. Jesús Israel Martínez Félix
Universidad Autónoma de Sinaloa, México

Dr. Uriah Guevara López
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición.
Dr. Salvador Zubirán, México

Dr. Francisco Javier Molina Méndez
Instituto Nacional de Cardiología

Dr. Ignacio Chávez, México
Instituto Nacional de Cardiología

Dr. Orlando Tamariz Cruz
Revista Anestesia en México

EDITORES

Dr. Fred Morgan Ortiz
Editor

Dra. Perla Yareli Gutiérrez Arzapalo
Editor adjunto

Dr. Felipe de Jesús Peraza Garay
Editor asociado

Dr. Guadalupe López Manjarrez
Editor asociado

COMITÉ EDITORIAL

Dr. Oscar Arias Carreón

Dr. Edgar Dehesa López

Dr. Martín Adrián Bolívar Rodríguez

Dr. Guadalupe López Manjarrez

Dra. Blanca Inés Esquivel Leyva

Dr. José Cándido Ortiz Bojórquez

Dr. Alberto Sanchez Cuen

Dr. César García Niebla

Dra. Martha Elvia Quiñonez Meza

Dr. Fernando Muñoz Estrada

Dr. Javier Abednego Magaña Gómez

Dra. Rosa Alicia García Jau

Dra. Yolanda Castro Salazar

Dra. Leticia Lara Avila

Dra. Clara Uzeta Figueroa

Dr. Jesús Israel Martínez Félix

Dra. Erika María Celis Aguilar

Dra. Perla Yareli Gutiérrez Arzapalo

Dr. Saúl Armando Beltrán Ontiveros

Dr. Emilio Heraclio Lora Fierro

Dr. Efraín Romo García

Dra. Marisol Montoya Moreno

Dr. José Alfredo Contreras Gutiérrez

Acerca de la Revista

REVMEDUAS es un Órgano oficial de la Universidad Autónoma de Sinaloa y publica las siguientes secciones: Editorial, trabajos originales e inéditos, casos clínicos y artículos de revisión de interés, previamente aprobados por su Comité Editorial.

Está dirigida a estudiantes y profesionales del área de la Salud que se encuentren interesados en actualizar sus conocimientos. Sus espacios están abiertos a todos los miembros de la comunidad médica del país y del extranjero que tengan interés en dar a conocer los resultados de sus trabajos de investigación relacionados con el área de la salud, cumpliendo con las políticas editoriales establecidas por su comité editorial. Todo esto con el firme propósito de contribuir a la difusión de conocimiento relevante y actualizado en las diferentes áreas del quehacer médico que contribuyan a la mejora de la salud local, regional, nacional y mundial.

Sus espacios están abiertos a todos los miembros de la comunidad médica del país y del extranjero que tengan interés en dar a conocer los resultados de sus trabajos de investigación relacionados con el área de la salud.

Derechos de Autor

REVMEDUAS es una publicación de acceso abierto (Open Access), Los autores mantienen los derechos intelectuales de las obras, pero ceden a REVMEDUAS el derecho de publicación y divulgación. Los lectores pueden hacer uso de los artículos, pero deben ser citados indicando claramente los datos de referencia bibliográfica: nombre de la revista, autoría, título, volumen, número, año, números de página y enlace.

Los artículos no pueden ser modificados o alterados ni por autores ni por lectores una vez que son publicados.

Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional



REVMEDUAS se encuentra Indizada en



REVMEDUAS, Año 12, No. 2, Abril-Junio 2022, es una publicación trimestral editada por la Universidad Autónoma de Sinaloa, a través del Centro de Investigación y Docencia en Ciencias de la Salud, Calle Eustaquio Buelna No. 91, Col. Gabriel Leyva, Culiacán, Sinaloa, México, CP: 80030, Tel-fax: 6677137978, www.uas.edu.mx, fmorganortiz@uas.edu.mx, fperaza@uas.edu.mx, Editor responsable: Fred Morgan Ortiz. Reservas de derecho al uso exclusivo Núm. 04-2013-050913491000-102, ISSN 2007-8013, ambos otorgados por el Instituto Nacional del Derecho de Autor, Licitud de título y contenido No. 1610 otorgado por la comisión calificadora de publicaciones y Revistas Ilustradas de la Secretaría de Gobernación. Impresa en los talleres de la imprenta de la Universidad Autónoma de Sinaloa, Ignacio Allende, Col Gabriel Leyva Solano, CP: 80030, Culiacán, Sinaloa, México. Este número se terminó de imprimir en julio de 2022 con un tiraje de 1000 ejemplares. El contenido de los trabajos publicados en la REVMEDUAS es responsabilidad de los autores y no necesariamente reflejan la postura del editor de la revista. Queda estrictamente prohibida la reproducción total o parcial de los contenidos e imágenes de la publicación sin previa autorización por escrita de la Revista.

CONTENIDO

86. Editorial
Una visión general de cáncer de próstata
Dr. José Moreno-Ortiz, Saúl Beltrán-Ontiveros

Artículos originales

89. Desarrollo de pensamiento crítico en estudiantes de medicina a través del aprendizaje basado en problemas
Víctor Alfredo Contreras-Rodríguez, Jesús Madueña-Molina, María Concepción Mazo-Sandoval, Juan Ruiz-Xicoténcatl, Ma. de la Luz Hernández-Reyes
97. Análisis cromosómico en parejas con abortos recurrentes: Un estudio piloto
Picos-Cárdenas Verónica Judith, Bernal-Ortiz María Fernanda, Espinoza-Galván Salvador, López-Castro Fabiola Karely, López -Quintero Alba Esthela, Mijangos-González Damaris Rocío, Morgan-Ortiz Fred, Trapero-Corona Irak Mijail, Meza-Espinoza Juan Pablo
104. ¿Es tiempo de incentivar el diagnóstico de la enfermedad celíaca en Colombia? Resultados de una Encuesta Epidemiológica
Oscar Gerardo Figueroa-Salcido, MSc; Feliznando Isidro Cárdenas-Torres, PhD; Francisco Cabrera-Chávez, PhD; Jhonatan González-Santamaría, PhD; Jesús Gilberto Arámburo-Gálvez, MSc; Verónica López-Teros, PhD; Humberto Astiazaran-García, PhD; Noé Ontiveros, PhD.
116. Concordancia entre el diagnóstico clínico e histopatológico de melanoma cutáneo
Martínez-Félix Melissa, Calzada-Pedroza Ángel, Moran-Portela David de Jesús, Merino-Ramírez Javier Francisco, Lizárraga-Verdugo Erik, Becerril-Camacho Delia Marily, Ríos-Burgueño Efrén Rafael
124. Eficiencia de morfina espinal vs placebo para la prevención de cefalea post punción de duramadre en pacientes sometidas a cesárea
Suárez-Castro Leticia María, Aranguren-Gil María Camila, Flores-Castellano Daniel Osiris, Reyes-Padilla Diana Gabriela, Campos-Guzmán Karime Iizeth, Sánchez-Valenzuela Francisco Javier, Peraza-Garay Felipe de Jesus, Sandoval-Rivera Arturo Guadalupe, Montoya-Moreno Marisol, Arce-Bojórquez Brisceyda

Casos clínicos

130. Lesión ampliamente expansiva en maxilar superior: Reporte de un caso de quiste odontogénico calcificante
Jorge Félix Madrigal-Vasquez, Félix Manuel Hernández-Alemán, Francisco Javier Merino-Ramírez, Rosa Alicia García-Jau, Cynthia Marina Urias-Barreras

Artículos de revisión

135. Inestabilidad de Microsatélites como marcador biológico para la administración de Pembrolizumab
Fernández-Galindo Martha Alejandra, Moreno-Ortiz José Miguel, Contreras-Gutiérrez José Alfredo, Martínez-Félix Jesús Israel, Mísael Guerrero-Valdez, Beltrán-Ontiveros Saúl Armando
143. Incremento en la mineralización valvular aórtica en pacientes con diabetes mellitus
Andrés Ramón Paniagua-Ávila, Martín Adrián Bolívar-Rodríguez, Carlos Fernando Corona-Sapien

Imágenes en medicina

157. Carcinoma basocelular
Muñoz-Estrada Víctor Fernando, Ylé-Arámburo Eloiza Lizeth, Cázares-Coss y León Vanesa Yoaly
159. Instrucciones para los autores

CONTENTS

86. Editorial
An overview of prostate cáncer
Dr. José Moreno-Ortiz, Saúl Beltrán-Ontiveros

Original articles

89. Development of critical thinking in medical students through problem-based learning
Víctor Alfredo Contreras-Rodríguez, Jesús Madueña-Molina, María Concepción Mazo-Sandoval, Juan Ruiz-Xicoténcatl, Ma. de la Luz Hernández-Reyes
97. Chromosomal analysis in couples with recurrent miscarriages: A pilot study
Picos-Cárdenas Verónica Judith, Bernal-Ortiz María Fernanda, Espinoza-Galván Salvador, López-Castro Fabiola Karely, López -Quintero Alba Esthela, Mijangos-González Damaris Rocío, Morgan-Ortiz Fred, Trapero-Corona Irak Mijail, Meza-Espinoza Juan Pablo
104. Is It Time to Encourage Celiac Disease Assessment in Colombia? Results of an Epidemiological Survey
Oscar Gerardo Figueroa-Salcido, MSc; Feliznando Isidro Cárdenas-Torres, PhD; Francisco Cabrera-Chávez, PhD; Jhonatan González-Santamaría, PhD; Jesús Gilberto Arámburo-Gálvez, MSc; Verónica López-Teros, PhD; Humberto Astiazaran-García, PhD; Noé Ontiveros, PhD.
116. Concordance between clinical and histopathological diagnosis of skin melanoma
Martínez-Félix Melissa, Calzada-Pedroza Ángel, Moran-Portela David de Jesús, Merino-Ramírez Javier Francisco, Lizárraga-Verdugo Erik, Becerril-Camacho Delia Marily, Ríos-Burgueño Efrén Rafael
124. Spinal efficiency morphine vs placebo to prevention of postdural puncture headache in patients undergoing cesarean section
Suárez-Castro Leticia María, Aranguren-Gil María Camila, Flores-Castellano Daniel Osiris, Reyes-Padilla Diana Gabriela, Campos-Guzmán Karime Iizeth, Sánchez-Valenzuela Francisco Javier, Peraza-Garay Felipe de Jesus, Sandoval-Rivera Arturo Guadalupe, Montoya-Moreno Marisol, Arce-Bojórquez Brisceyda

Clinical cases

130. Widely expansive lesion in the upper jaw: Report of a case of calcifying odontogenic cyst
Jorge Félix Madrigal-Vasquez, Félix Manuel Hernández-Alemán, Francisco Javier Merino-Ramírez, Rosa Alicia García-Jau, Cynthia Marina Urias-Barreras

Review articles

135. Microsatellites instability as a biological marker for the administration of Pembrolizumab
Fernández-Galindo Martha Alejandra, Moreno-Ortiz José Miguel, Contreras-Gutiérrez José Alfredo, Martínez-Félix Jesús Israel, Misael Guerrero-Valdez, Beltrán-Ontiveros Saúl Armando
143. Increased aortic valve mineralization in diabetes mellitus patients
Andrés Ramón Paniagua-Ávila, Martín Adrián Bolívar-Rodríguez, Carlos Fernando Corona-Sapien

Images in Medicine

157. Basal cell carcinoma
Muñoz-Estrada Víctor Fernando, Ylé-Arámburo Eloiza Lizeth, Cázares-Coss y León Vanesa Yoaly
159. Instructions for authors

Editorial

Una visión general de cáncer de próstata

An overview of prostate cancer

Autores:

Dr. José Moreno-Ortiz

Instituto de Genética Humana "Dr. Enrique Corona Rivera". Departamento de Biología Molecular y Genómica Centro Universitario de Ciencias de la Salud Universidad de Guadalajara Tel: (33) 10585200 Ext. 34225

Autor de Correspondencia: Saúl Beltrán-Ontiveros

Coordinación de investigación del Centro de Investigación y Docencia en Ciencias de la Salud. UAS. Dirección: Eustaquio Buelna 91, Col. Burócrata, Código Postal: 80030 Culiacán Rosales, Sinaloa. México. Teléfono: 667 3068465 saul.beltran@uas.edu.mx

DOI <http://dx.doi.org/10.28960/revmeduas.2007-8013.v12.n2.001>

El Cáncer de Próstata (CaP) es una de las neoplasias más frecuentes; a nivel mundial, es el segundo cáncer más común en hombres, precedido únicamente por el cáncer de pulmón; ocupando, en esta población, el quinto lugar de mortalidad. En América Latina y el Caribe, México es el segundo país con más casos registrados; 26,742 (12.5%), antecedido únicamente por Brasil con 97,278 casos (45.3%). En México, las estadísticas indican que es el cáncer más prevalente y con mayor mortalidad en la población masculina superando al cáncer colorrectal, gástrico y pulmonar^{1,2}.

Aproximadamente 1 de cada 7 hombres será diagnosticado con cáncer de próstata en el transcurso de su vida y 1 de cada 30 morirán por esta causa³. La prevalencia del CaP es mayor conforme aumenta la edad, lo que resulta en un grave problema de salud pública debido a la inversión de la pirámide poblacional. Se estima que 6 de cada 10 casos se diagnostican en hombres mayores de 65 años, algunas veces se puede presentar antes de los 40 años⁴ y la edad promedio en que se diagnostica es de 66 años.

Se considera una enfermedad heterogénea que se puede comportar tanto de manera indolente, como de manera progresiva y letal. A su vez, es una enfermedad multifactorial donde aspectos derivados del estilo de vida, epigenéticos y genéticos se han asociado a su desarrollo.

El diagnóstico de CaP se puede sospechar clínicamente (mediante tacto rectal), laboratorialmente (mediante antígeno prostático específico, PSA, proteína secretada por la próstata que se puede medir mediante un estudio de sangre), y con estudios de imagen (USG, TAC); resultados anómalos en alguno de ellos obligan a la realización de biopsia, puesto que el estudio histopatológico es el único que puede establecer el diagnóstico definitivo^{5,6}.

El CaP es un problema de salud pública por la cantidad de pacientes que lo padecen y los recursos que demanda para tratarlo; sin embargo, es curable si se detecta a tiempo. En México, desafortunadamente, la mayoría de los hombres son diagnosticados en etapas avanzadas, por lo que se ha establecido el 29 de noviembre como el Día Nacional de la Lucha contra el Cáncer de Próstata, para hacer conciencia en los hombres y que acudan a revisión continua, con el fin de lograr una detección temprana ya que esto significa mayor oportunidad de curación total, por lo que se exhorta a la población masculina a cuidar su salud y acudir a una revisión temprana, la cual incluye exploración física mediante revisión de la próstata (tacto rectal), pruebas de laboratorio (PSA) y pruebas de imagen (USG/TAC), para detectarlo a tiempo.

Se recomienda que los hombres, a partir de los 40 años se realicen estos análisis, cuyo resultado es básico para el diagnóstico precoz, principalmente aquellos con antecedentes familiares directos, ya que, aunque no presenten síntomas, existen factores genéticos que pueden predisponer a la enfermedad.

REFERENCIAS

1. Ferlay J, Ervik M, Lam F, Colombet M, Mery L, Piñeros M, et al. Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer.[Internet]. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today>, consultado [01/05/2021]
2. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2021 May;71(3):209-49. *CA Cancer J Clin*. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>

3. García MG, Rodríguez OG, Gómez JH. Tratamiento del cáncer: oncología médica, quirúrgica y radioterapia. Editorial El Manual Moderno; 2016 Mar 17.
4. Instituto Mexicano del Seguro Social. 2015. *Cáncer de Próstata*. Recuperado de: <http://www.imss.gob.mx/salud-en-linea/cancer-prostata>
5. Humphrey PA, Moch H, Cubilla AL, Ulbright TM, Reuter VE. The 2016 WHO classification of tumours of the urinary system and male genital organs—part B: prostate and bladder tumours. *Europ Urol*. 2016 Jul 1;70(1):106-19. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2016.02.028>
6. Barsouk A, Padala SA, Vakiti A, Mohammed A, Saginala K, Thandra KC, et al. Epidemiology, staging and management of prostate cancer. *Med Sci*. 2020 Sep;8(3):28.

Desarrollo de pensamiento crítico en estudiantes de medicina a través del aprendizaje basado en problemas

Development of critical thinking in medical students through problem-based learning

Víctor Alfredo Contreras-Rodríguez^{1*}, Jesús Madueña-Molina², María Concepción Mazo-Sandoval², Juan Ruiz-Xicoténcatl², Ma. de la Luz Hernández-Reyes²

1. Docente de la Licenciatura en Médico General, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Sinaloa.
2. Miembro del Núcleo Académico Base de la Maestría en Docencia en Ciencias de la Salud, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Sinaloa.

***Autor de correspondencia:** Víctor Alfredo Contreras Rodríguez
Domicilio: Facultad de Medicina UAS "Campus José Narro Robles" Los Sauces S/N,
Col. Los Fresnos. Culiacán, Sinaloa, C.P. 80019., Teléfono: 6677538802
Correo electrónico: victorcontreras@uas.edu.mx

DOI <http://dx.doi.org/10.28960/revmeduas.2007-8013.v12.n2.002>

Recibido 18 de febrero 2022, aceptado 03 de marzo 2022

RESUMEN

Objetivos: Evaluar a la metodología activa Aprendizaje Basado en Problemas para desarrollar pensamiento crítico en los estudiantes del segundo semestre de medicina de las UAS durante el ciclo escolar 2020-2021. **Material y métodos:** La intervención se llevó a cabo a través de un método mixto, mediante un cuasiexperimento en el que participó una muestra de 38 estudiantes: 19 del grupo control y 19 del grupo experimental; asimismo, se indagó la percepción de los estudiantes del grupo experimental acerca de su experiencia con metodología activa y la influencia de esta en el desarrollo de competencias. Se realizó un análisis estadístico al someter los datos a la prueba T-Student para muestras independientes a través del programa SPSS versión 25. El análisis interpretativo se realizó con el programa Atlas Ti versión 9. **Resultados:** Se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre el grupo control y experimental con un valor de significancia de "p" menor que 0.05 ($p < 0.05$). Los estudiantes manifestaron haber experimentado una experiencia positiva con la estrategia y que esta contribuye al desarrollo de competencias teóricas y parcialmente prácticas, así como actitudinales. **Conclusiones:** El ABP tiene un efecto positivo en el desarrollo del pensamiento crítico en los estudiantes que participaron en el estudio.

Palabras clave: ABP, Pensamiento Crítico, Trabajo Colaborativo, Competencias, Educación Superior

Abstract

Objectives: of this work was to evaluate the active Problem-Based Learning methodology to develop critical thinking in second-semester medical students at the UAS during the 2020-2021 school year. **Materials and methods:** The intervention was carried out through a mixed method, through a quasi-experiment in which a sample of 38 students participated: 19 from the control group and 19 from the experimental group; Likewise, the perception of the students of the experimental group about their experience with active methodology and its influence on the development of competencies was investigated. A statistical analysis was performed by submitting the data to the T-Student test for independent samples through the SPSS version 25 program. The interpretive analysis was performed with the Atlas Ti version 9 program. **Results:** A statistically significant difference was found between the control group and experimental with a significance value of "p" less than 0.05 ($p < 0.05$). The students stated that they had had a positive experience with the strategy and that it contributes to the development of theoretical and partially practical skills, as well as attitudinal ones.

Conclusions: The PBL has a positive effect on the development of critical thinking in the students who participated in the study.

Keywords: PBL, Critical Thinking, Collaborative Work, Competencies, Higher Education.

INTRODUCCIÓN

El fenómeno educativo se encuentra en constante evolución por lo que la forma de aprender al igual que la de enseñar necesita transformarse¹ y atender a las necesidades de la sociedad de la información y la revolución informá-

tica donde se requiere el desarrollo de competencias orientadas a la solución de problemas². Lo anterior, también es pertinente en la formación de los profesionales de las ciencias de la salud, para lo cual se deben atender directrices a nivel internacional, nacional y local a fin de asegurar que su instrucción sea de calidad

A nivel internacional la Organización de las Naciones Unidas para la Educación, la Ciencia y la Cultura (UNESCO) reconoce a la educación como una prerrogativa de las personas fundamentada en los derechos humanos³ que debe integrar criterios de inclusión y equidad que permitan resolver los problemas más importantes del mundo⁴ y la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económico (OCDE) promueve políticas educativas que generan oportunidades para todas las personas⁵. En el ámbito nacional, las instituciones que determinan las pautas educativas son la Secretaría de Educación Pública (SEP), la Asociación Nacional de Universidades e Instituciones de Educación Superior (ANUIES) cuando se trata de enseñanza universitaria, y en el caso de la formación de los profesionales de las ciencias de la salud se tiene a la Asociación Mexicana de Facultades y Escuelas de Medicina, A.C. (AMFEM). A nivel local se considera la Universidad Autónoma de Sinaloa (UAS) que cuenta dentro de su Facultad de Medicina con el programa de la Licenciatura en Médico General.

De acuerdo con las directrices de las instituciones que influyen en la formación de los médicos generales se requiere que estos desarrollen habilidades para identificar y resolver problemas en el ámbito de la salud humana⁶, lo que implica la necesidad de la formación en el pensamiento crítico, el cual puede entenderse como el proceso de combinación de habilidades intelectuales que de manera autorregulada e intencional

se usan para cuestionar la información a la que nos vemos expuestos y con esto encontrar la verdad de las cosas y solucionar problemas⁷⁻¹¹.

La formación en pensamiento crítico coadyuva en la preparación de los profesionales de la salud para afrontar los retos de la época posmoderna y la sociedad informacional¹⁰ pues con esta logran reconocer los pensamientos poco eficaces¹², se ayudan a estructurar los procesos del pensamiento¹³ y con esto consiguen dilucidar fuentes de información confiable que les sirvan para generar y actualizar su propio conocimiento, tomar decisiones además de solucionar problemas.

Conforme al Modelo Educativo de la UAS¹⁴ para el desarrollo de las competencias profesionales integradas, entre las que se encuentran las de pensamiento crítico, se requiere de metodologías activas centradas en el aprendizaje que se sustentan en las teorías educativas auto e inter estructurales¹⁵, en las teorías de la educación socio constructivistas bajo los postulados de Vygotsky¹⁶ y en las teorías humanistas^{17,18}. Estas metodologías consisten en que el estudiante emprenda un rol dinámico en su proceso de aprendizaje y que el docente funja como acompañante que guie el desarrollo de competencias teóricas, prácticas y actitudinales.

Entre las metodologías activas que se incluyen en los modelos de desarrollo del pensamiento crítico se encuentra el Aprendizaje Basado en

Problemas (ABP) la cual es definida por Pimentía como “una metodología en la que se investiga, interpreta, argumenta y propone la solución a uno o varios problemas, creando un escenario simulado de posible solución y analizando las probables consecuencias.”¹⁹. Esta estrategia tiende a requerir varias fases, como el modelo de Sola de siete pasos²⁰ o los modelos “Saber, querer, cómo, aprender, aplicar y preguntar” (SQCAAP) y “Observa, Piensa y Pregunta” (OPP) propuestos por Barell²¹.

El ABP, como estrategia que nació para auxiliar en la formación de profesionales de la medicina en la McMaster University en Hamilton, Canadá^{22,23}, ha sido estudiado en diversos contextos relacionándolo con la influencia que este ha tenido en el desarrollo de los procesos del pensamiento crítico, tal es el caso, a nivel internacional de la Universidad César Vallejo en Perú, Universidad de los Andes en Colombia y a nivel nacional en la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM) y en el Tecnológico de Monterrey. Entre los resultados que destacaron se sostuvo que el ABP logra desarrollar competencias genéricas, entre ellas la del pensamiento crítico²⁴⁻²⁹, sin embargo, también se encontró que la estrategia muestra un desarrollo débil del pensamiento crítico o no funciona cuando los docentes y estudiantes carecen de pericia al desarrollar esta metodología.^{30,31}

Ante la necesidad de contar con una estrategia activa que brinde resultados comprobables por

medios estadísticos e interpretativos el objetivo de la investigación fue evaluar los efectos que tiene la estrategia ABP en el desarrollo de habilidades de análisis, síntesis y evaluación como procesos del pensamiento crítico en los estudiantes del segundo semestre de la Licenciatura en Médico General de la UAS durante el ciclo escolar 2020-2021 y describir la opinión de estos respecto a su experiencia con la estrategia implementada.

DESCRIPCIÓN DEL MÉTODO

El método utilizado fue bajo un enfoque mixto. De acuerdo con Hernández-Sampieri y Mendoza “Los métodos mixtos representan un conjunto de procesos sistemáticos, empíricos y críticos de investigación e implican la recolección y el análisis de datos cuantitativos y cualitativos, así como su integración y discusión conjunta, para realizar inferencias producto de toda la información recabada (meta inferencias) y lograr un mayor entendimiento del fenómeno para su estudio.”³²

La investigación se desarrolló a través de un diseño secuencial Dexplis. En la primera fase, cuantitativa, se llevó a cabo un cuasiexperimento en el cual participaron un grupo control y un grupo experimental donde se determinó a través de un pretest el nivel de desarrollo de pensamiento crítico al medir los procesos de análisis, síntesis y evaluación de los estudiantes de cada grupo; luego, se intervino en el grupo control con una metodología tradicional y

en el grupo experimental con la estrategia ABP, bajo la modalidad OPP; por último, se aplicó un posttest para comprobar el efecto de la metodología activa comparada con la tradicional para lo cual se utilizaron las pruebas de Levene y T-Student. Las pruebas estadísticas se llevaron a cabo en el programa SPSS versión 25. La segunda fase, cualitativa, consistió en aplicar un cuestionario a los estudiantes del grupo experimental donde se indagó su experiencia con la estrategia ABP OPP y su percepción de la influencia de la metodología activa en el desarrollo de sus competencias teóricas, prácticas y actitudinales. Para hacer el estudio interpretativo los resultados se procesaron en el programa Atlas ti versión 9.

La población consistió en los estudiantes que cursaban el segundo semestre de la Licenciatura en Médico General de la Facultad de Medicina de la UAS durante el ciclo escolar 2020-2021. La muestra tomada fue no probabilística por conveniencia, conformada en la primera fase por 19 estudiantes del grupo control y 19 estudiantes del grupo experimental. En la segunda fase participaron los 19 estudiantes del grupo experimental.

En cuanto a las cuestiones éticas se tomaron los consentimientos informados de los participantes y se consideró su confidencialidad³³; asimismo, se obtuvieron los permisos institucionales pertinentes para el desarrollo de la investigación.

RESULTADOS

Al analizar las variables socio demográficas de la muestra resultó que el grupo control estuvo conformado por 10 mujeres y 9 hombres, por su lado, el grupo experimental estuvo conformado por 9 mujeres y 10 hombres. Los resultados se muestran en la Tabla 1. Número de participantes y género de los grupos control y experimental.

Tabla 1. Número de participantes y género de los grupos control y experimental

		Grupo al que pertenece		Total
		GC	GE	
Género del estudiante	Mujer	10	9	19
	Hombre	9	10	19
Total		19	19	38

GC = Grupo Control, GE = Grupo Experimental

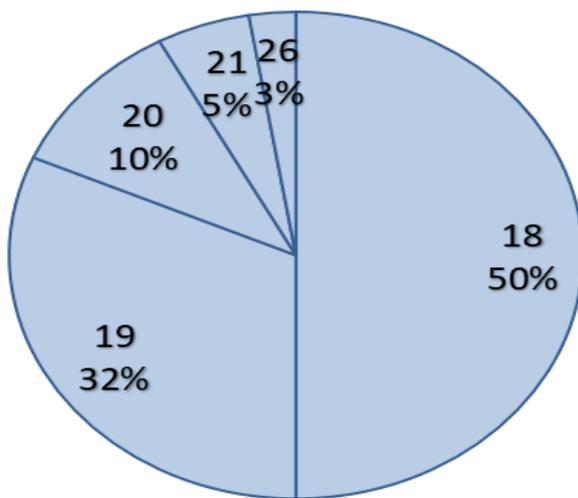
Fuente: Trabajo de campo (2021).

Las edades de los participantes oscilaron entre los 18 y 26 años. El 50% manifestó haber cumplido 18 años; seguido por el 32% con 19 años; el 10% con 20 años; 5% con 21 años y 3% con 26 años. La Figura 1. muestra las edades de los participantes del grupo control y experimental.

Para poder determinar el efecto de la estrategia activa ABP, los resultados de los test (pre y post) se sometieron a la prueba paramétrica T-Student para muestras independientes que consistió en comparar las medias obtenidas por los grupos control y experimental que participaron

en el cuasiexperimento. Esta prueba paramétrica se usa con la condición de que los datos sean numéricos y que exista homogeneidad (Prueba de Levene), es decir, que se cuente con varianza con nivel de significancia de alfa de 0.05. Los resultados de las pruebas se muestran en la Tabla 2. Resultados estadísticos de las pruebas de Levene y T-Student.

Figura 1. Edades de los participantes del grupo control y experimental



Fuente: Trabajo de campo (2021).

Tabla 2. Resultados estadísticos de las pruebas de Levene y T-Student

Proceso	Prueba de Levene	Prueba T-Student
Comparación de medias de los grupos control y experimental	$p=.587 > 0.05$	$p=0.008 < 0.05$

Fuente: Trabajo de campo (2021).

De conformidad con la prueba de Levene, los valores de “p” fueron mayores a 0.05, lo cual indicó que al inicio del cuasiexperimento tanto el grupo control como el grupo experimental eran homogéneos. Al proceder a elaborar la prueba

T-Student resultaron valores de “p” menores a 0.05, lo cual indicó una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos, lo que permite deducir un efecto positivo de la estrategia activa.

Por lo que respecta a los resultados cualitativos al analizar la experiencia de los estudiantes con la metodología activa sostuvieron que esta les pareció mayormente positiva pues les permite profundizar su conocimiento, desarrollar curiosidad por la investigación, trabajar en equipo y tener una manera de llevar a cabo las clases distinta a la habitual. En cuanto al aspecto negativo sostuvieron que la estrategia de inicio puede ser tediosa y que requiere dedicarse un tiempo prolongado para dominarla. Por último, al referirse a su percepción acerca del progreso de las competencias, manifestaron que les permitió desenvolver de mejor manera las teóricas y parcialmente las prácticas, así como las actitudinales.

CONCLUSIONES

Se obtuvo una diferencia estadísticamente significativa entre el grupo control y el grupo experimental, a su vez en el análisis interpretativo se encontró que la estrategia activa fue mayormente buena y que contribuye al desarrollo de competencias, por lo que se acepta que la estrategia ABP tiene efectos positivos en el desarrollo del pensamiento crítico en los estudiantes del segundo semestre de medicina de la UAS

del ciclo escolar 2020-2021 que participaron en el estudio.

RECOMENDACIONES

Al intervenir con la estrategia activa Aprendizaje Basado en Problemas resulta útil para el docente elaborar una planeación didáctica cuyas actividades queden registradas en una guía tutorial²⁰ que permita dar seguimiento puntual a las actividades programadas, así como tener claridad al realizar una evaluación formativa con los avances del grupo. Del mismo modo, al trabajar colaborativamente con esta metodología habrá que considerar conformar equipos pequeños, heterogéneos y distribuir de roles, pues esto permite generar interdependencia positiva, responsabilidad individual al igual que el desarrollo de habilidades interpersonales y de procesamiento grupal.³⁴

REFERENCIAS

1. Tünnermann-Bernheim C. Modelos educativos y académicos Casco-Guido A, editor. Nicaragua: Hispamer; 2008.
2. Varela-Ruiz M. Youtube. [Online].; 2012 [cited 2022 Febrero 24. Available from: <https://www.youtube.com/watch?v=wcZ9yANIN70&t=1361s>.
3. Magendzo-K A. El derecho a una educación, a una educación de calidad con equidad para todos: el ejercicio de un derecho humano. In Derechos económicos, sociales y culturales; 2006; Chile. p. 40-42.
4. Organización de las Naciones Unidas para la Educación ICyIC. UNESCO. [Online].; 2022 [cited 2022 Febrero 24. Available from: <https://es.unesco.org/themes/liderar-ods-4-educacion-2030>.
5. Económico OpICyD. OCDE. [Online].; 2022 [cited 2022 Febrero 24. Available from: <https://www.oecd.org/acerca/>.
6. UAS FdM. Licenciatura en Médico General UAS. [Online].; 2022 [cited 2022 Febrero 24. Available from: https://medicina.uas.edu.mx/?page_id=287.
7. Campos-Arenas A. Pensamiento crítico: técnicas para su desarrollo México: COOP. Magisterio; 2014.
8. Herrero JC. Elementos del pensamiento crítico. Segunda ed. Madrid: Universidad de Alcalá; 2018.
9. Muñoz-Hueso AC. Enseñar a pensar: cómo favorecer el pensamiento crítico en el aula Bogotá: COOP. CCS; 2018.
10. Ordieres Sieres A, Macías-Graue G, Cárdenas-Cisneros ME. Formación en el pensamiento crítico Ciudad de México: McGraw-Hill; 2012.
11. Villa-Sánchez A, Poblete-Ruiz M. Aprendizaje basado en competencias: una propuesta para la evaluación de las competencias genéricas Bilbao: COOP. Mensajero; 2007.
12. Swartz RJ, Costa AL, Beyer BK, Reagan R, Kallick B. El aprendizaje basado en el pensamiento: cómo desarrollar en los alumnos las competencias del siglo XXI Cáliz S, editor. Nueva York: SM; 2014.

13. De Sánchez MA. Desarrollo de habilidades del pensamiento: procesos básicos del pensamiento. Tercera ed. México: Trillas; 2019.
14. Sinaloa UAd. Modelo educativo UAS. [Online].; 2022 [cited 2022 Febrero 24. Available from: http://sau.uas.edu.mx/pdf/Modelo_Educativo_UAS_2017.pdf.
15. De Zubiría-Samper J, Ramírez A. Cómo investigar en educación México: Magisterio; 2014.
16. Schunk DH. Teorías del aprendizaje: una perspectiva educativa. Sexta ed. México: Pearson Educación; 2012.
17. Arteaga-Campos JA, Mazo-Sandoval MC. La práctica docente en ética y desarrollo humano en el bachillerato de una Universidad Autónoma de Sinaloa ante los requerimientos de la sociedad contemporánea Culiacán: Ediciones del Lirio; 2012.
18. González-Geraldo JL. Hacia una universidad más humana ¿es superior la educación superior? Madrid: Biblioteca Nueva; 2014.
19. Pimienta-Prieto JH. Estrategias de enseñanza-aprendizaje: docencia universitaria basada en competencias México: Pearson Educación; 2012.
20. Sola-Ayape C. Fundamentos de la técnica didáctica ABP. In Sola-Ayape C. Aprendizaje basado en problemas: de la teoría a la práctica. México: Trillas; 2017. p. 37-50.
21. Barell J. El aprendizaje basado en problemas: un enfoque investigativo Buenos Aires: Manantial; 2007.
22. Lermenda S C. Aprendizaje basado en problemas (ABP): una experiencia pedagógica en medicina. REXE. Revista de Estudios y Experiencias en Educación. 2007;(11): 127-143.
23. López-Cuachayo MA. El aprendizaje basado en problemas: una propuesta en el contexto de la educación superior en México. Tiempo de educar. 2008 julio-diciembre; 9(18): 199-232.
24. Dávila-Vigil DF. Eficacia de la metodología fundamentada en el aprendizaje basado en problemas de la asignatura de morfofisiología en el logro de la competencia de resolución de problemas en estudiantes de medicina de la Universidad Católica Santo Toribio de Mogrovejo. Tesis de maestría. Chiclayo: Universidad Católica Santo Toribio de Mogrovejo, Escuela de postgrado; 2014.
25. Florián-Zavaleta LE. El aprendizaje basado en problemas multidimensional como propuesta para el desarrollo del pensamiento crítico, en los estudiantes de medicina de la Universidad Privada César Vallejo. Tesis doctoral. Trujillo: Universidad Nacional de Trujillo, Escuela de postgrado; 2014.
26. Illesca-Pretty M. Aprendizaje basado en problemas y competencias genéricas: concepciones de los estudiantes de enfermería de la Universidad de la Frontera Temuco-Chile. Tesis doctoral. Temuco: Universidad de Leida; 2012.
27. Manayay-Mego MF. Programa de estrategia de aprendizaje basado en problemas para desarrollar el pensamiento crítico en las asignaturas teórico-prácticas de los estudiantes del sexto ciclo de enfermería de la

- Universidad "Señor de Sipán". Tesis doctoral. Perú: Universidad César Vallejo, Escuela de posgrado; 2018.
28. Mendoza-Guerrero PL. La investigación y el desarrollo de pensamiento crítico en estudiantes universitarios. Tesis doctoral. Málaga: Universidad de Málaga, Facultad de Ciencias de la Educación; 2015.
29. Roca-Llobet J. El desarrollo del pensamiento crítico a través de diferentes metodologías docentes en el grado de enfermería. Tesis doctoral. Bellaterra: Universidad Autónoma de Barcelona, Facultad de ciencias de la educación; 2013.
30. Maafs-Rodríguez AG. Utilización de la técnica didáctica aprendizaje basado en problemas y su impacto en las habilidades de razonamiento y argumentación de alumnos de licenciatura. Tesis de maestría. Ciudad de México: Tecnológico de Monterrey; 2016.
31. Méndez-Chiriboga PA. Análisis del impacto ABP en estudiantes de segundo año de cirugía general de una universidad de Quito en el periodo 2020-2021. Tesis de maestría. Lima: Universidad César Vallejo, Escuela de posgrado; 2021.
32. Hernández-Sampieri R, Mendoza-Torres CP. Metodología de la investigación: las rutas cuantitativa, cualitativa y mixta Ciudad de México: McGraw Hill; 2018.
33. Noreña AL, Alcaraz-Moreno N, Rojas JG, Rebolledo-Malpica D. Aplicabilidad de los criterios de rigor y éticos en la investigación cualitativa. Aquichan. 2012 Diciembre; 12(3): 263-274.
34. Neri-Vitela LJ. El trabajo colaborativo en la técnica ABP. In Sola-Ayape C. Aprendizaje basado en problemas: de la teoría a la práctica. México: Trillas; 2017. p. 117-131.

Análisis cromosómico en parejas con abortos recurrentes: Un estudio piloto

Chromosomal analysis in couples with recurrent miscarriages: A pilot study

Picos-Cárdenas Verónica Judith¹, Bernal-Ortiz María Fernanda², Espinoza-Galván Salvador², López-Castro Fabiola Karely², López -Quintero Alba Esthela², Mijangos-González Damaris Rocío², Morgan-Ortiz Fred³, Trapero-Corona Irak Mijail⁴, Meza-Espinoza Juan Pablo^{5*}

1. Doctora en Genética Humana, Laboratorio de Genética, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Sinaloa, Culiacán, Sin., México. Servicio de Medicina Genética, Hospital General de Culiacán, Culiacán, Sin., México. Núcleo Académico Básico del Programa de Posgrado de la Facultad de Ciencias de la Nutrición y Gastronomía, Universidad Autónoma de Sinaloa, Culiacán, Sin., México.
2. Residente de especialidad de ginecología y obstetricia, Centro de Investigación y Docencia en Ciencias de la Salud-Hospital Civil de Culiacán.
3. Coordinación de Investigación, Centro de Investigación y Docencia en Ciencias de la Salud.
4. Médico especialista en ginecología y obstetricia. Hospital civil de Culiacán. Centro de Investigación y Docencia en Ciencias de la Salud, Universidad Autónoma de Sinaloa.
5. Doctor en Genética Humana, Facultad de Medicina e Ingeniería en Sistemas Computacionales de Matamoros, Universidad Autónoma de Tamaulipas, Matamoros, Tamps., México.

* **Correspondencia:** Dr. Juan Pablo Meza-Espinoza.

Facultad de Medicina e Ingeniería en Sistemas Computacionales de Matamoros,

Universidad Autónoma de Tamaulipas, Matamoros, Tamps., México. Tel. 8682044000. E-mail: sirol1073@yahoo.com.mx

DOI <http://dx.doi.org/10.28960/revmeduas.2007-8013.v12.n2.003>

Recibido 15 de enero 2022, aceptado 15 de febrero 2022

RESUMEN

Antecedentes. El aborto recurrente impacta aproximadamente al 5% de las parejas que buscan tener hijos; una de sus principales causas es la existencia de anomalías cromosómicas en algún miembro de la pareja, las cuales producen gametos con desbalance genómico que llevan a embarazos incompatibles con la vida y se abortan a las pocas semanas de gestación. **Objetivo.** Realizar cariotipo a todas las parejas con abortos recurrentes del servicio de ginecología del Hospital General de Culiacán en el periodo de un año. **Material y Métodos.** Se realizó cariotipo a 34 parejas cuyos estudios anatómicos y hormonales resultaron normales y el perfil TORCH negativo. El cariotipo se realizó mediante cultivo de linfocitos estimulados con fitohemaglutinina, incubados a 37°C durante 72 h y teñidos con bandas GTG. Se analizaron 20 células por cada individuo; en pacientes en quienes se encontraron anomalías cromosómicas se analizaron 50 células y en mosaicos 100. **Resultados.** En siete parejas (20.6%) se detectó una anomalía cromosómica; en cinco la anomalía se presentó en mujeres y en dos en varones. Se identificaron tres translocaciones recíprocas [t(1;14)(p36;q32), t(5;13)(p13;q34) y t(6;17)(p23;p13)], una translocación Robertsoniana [rob(15;22)(q10;q10)], una inversión [inv(20)(p12q11.2)] y dos mujeres con aneuploidías del cromosoma X en mosaico. **Conclusiones.** La prevalencia de anomalías cromosómicas en este estudio es relativamente alta comparada con trabajos similares realizados en población mexicana, por lo que estos resultados resaltan la importancia de realizar análisis cromosómico a todas aquellas parejas que cursan con aborto recurrente y que aún no ha sido diagnosticada una causa específica.

Palabras clave: Aborto recurrente, cariotipo, anomalías cromosómicas.

Abstract

Background. Recurrent miscarriage impacts approximately 5% of couples trying to have children; one of its main causes is the presence of chromosomal abnormalities in one of the partners, which produce gametes with genomic imbalance that lead to pregnancies incompatible with life and are aborted within a few weeks of gestation. **Objective.** To perform karyotyping of all couples with recurrent miscarriages in the gynecology service of the General Hospital of Culiacán for one year. **Material and Methods.** Karyotyping was performed in 34 couples whose anatomical and hormonal studies were normal and TORCH profile was negative. Karyotyping was performed by culturing lymphocytes stimulated with phytohemagglutinin, incubated at 37°C for 72 h, and stained with GTG bands. Twenty cells were analyzed for every individual; in patients in whom chromosomal abnormalities were found, 50 cells were analyzed, and in mosaics 100. **Results.** In seven couples (20.6%) a chromosomal abnormality was detected; in five this was present in females and in two in males. Three reciprocal translocations [t(1;14)(p36;q32), t(5;13)(p13;q34), and t(6;17)(p23;p13)], one Robertsonian translocation [rob(15;22)(q10;q10)], one inversion [inv(20)(p12q11.2)] and two females with mosaic X chromosome aneuploidies were identified. **Conclusions.** The prevalence of chromosomal abnormalities in this study is relatively high, compared with similar studies carried out in the Mexican population, therefore these results highlight the importance of performing chromosomal analysis in all those couples with recurrent miscarriage and for whom a specific cause has not yet been diagnosed.

Key words: Recurrent miscarriage, karyotyping, chromosomal abnormalities.

Introducción

Los trastornos reproductivos tienen un gran impacto en la salud física y psicológica de una gran parte de la población, ya que afecta alre-

dedor del 10% de las parejas en edad reproductiva.¹ El aborto espontáneo, definido como la pérdida del embrión (o feto) antes de las 20 semanas de gestación,² es la principal causa de falla reproductiva, ya que afecta del 10% al 15%

de todos los embarazos clínicamente reconocidos, la mayoría de los cuales se producen durante el primer trimestre.³ Por su parte, el aborto recurrente se define como la presencia de dos o más abortos consecutivos y afecta aproximadamente al 5% de las parejas que tratan de tener hijos.⁴ Su etiología es multifactorial e incluye diversas causas, principalmente alteraciones hormonales y enfermedades autoinmunes de la madre, anormalidades del útero (endometriosis, miomas, útero septado, útero bicorne o unicorne), parásitos e infecciones (toxoplasmosis, citomegalovirus, herpes simple y rubéola)⁵ así como alteraciones genéticas, particularmente anormalidades cromosómicas de los padres.⁶⁻¹⁵ Es bien conocido que aunque los individuos portadores de anormalidades cromosómicas equilibradas (translocaciones recíprocas, translocaciones Robertsonianas, inversiones o inserciones) son, por lo general, fenotípicamente normales, tienen alto riesgo de producir gametos con desbalance genómico, los cuales, llevan a la formación de embarazos incompatibles con la vida, por lo que se abortan a las pocas semanas de gestación; sin embargo, existe una probabilidad de que algunos de ellos alcancen el nacimiento, pero con anormalidades en el fenotipo¹⁶. Por otra parte, debemos recordar que los portadores de anormalidades cromosómicas equilibradas pueden procrear hijos también portadores para tales anormalidades e hijos cromosómicamente normales, lo que dependerá del tipo de segregación del que se hayan originado

los gametos¹⁶. El análisis del cariotipo en personas con abortos recurrentes es muy importante para determinar si el problema está dado por alguna alteración cromosómica, lo cual es de suma importancia para un adecuado asesoramiento genético a la pareja. Por tal razón, nuestro objetivo fue realizar análisis cromosómico a todas las parejas que cursaron con abortos recurrentes, diagnosticadas en el servicio de ginecología del Hospital General de Culiacán en el periodo de un año.

Material y Métodos

En total, 34 parejas con pérdidas gestacionales recurrentes fueron diagnosticadas por el servicio de ginecología y remitidas al laboratorio de citogenética del Hospital General de Culiacán. A todas ellas, se realizaron estudios anatómicos y hormonales, mismos que resultaron normales; además, el perfil TORCH (toxoplasmosis, rubéola, citomegalovirus y herpes simple) fue negativo para cada pareja, por lo que se les indicó análisis de cariotipo, para lo cual cada pareja firmó una carta de consentimiento informado.

El cariotipo se realizó mediante un cultivo de linfocitos de sangre periférica, estimulados con fitohemaglutinina e incubados a 37°C durante 72 h.¹⁷ Para la descripción del cariotipo se utilizó la Nomenclatura Internacional de Citogenética Humana (ISCN) con el patrón de bandeo GTG.¹⁸ Para determinar el cariotipo, se analizaron al menos 20 células por cada individuo; sin

embargo, en los pacientes en quienes se encontraron anomalías cromosómicas, se analizaron 50 células; en los mosaicos se analizaron hasta 100 células.

Resultados

De las 34 parejas incluidas en el estudio, en siete de ellas (20.6%) se detectó una anomalía cromosómica; en cinco parejas la anomalía se presentó en la mujer y en dos se encontró en varones. Se identificaron cinco anomalías estructurales (tres translocaciones recíprocas, una translocación Robertsoniana y una inversión; Figura 1) y dos numéricas (mosaicos con aneuploidías del cromosoma X en mujeres). El cariotipo de los portadores se muestra en el cuadro 1.

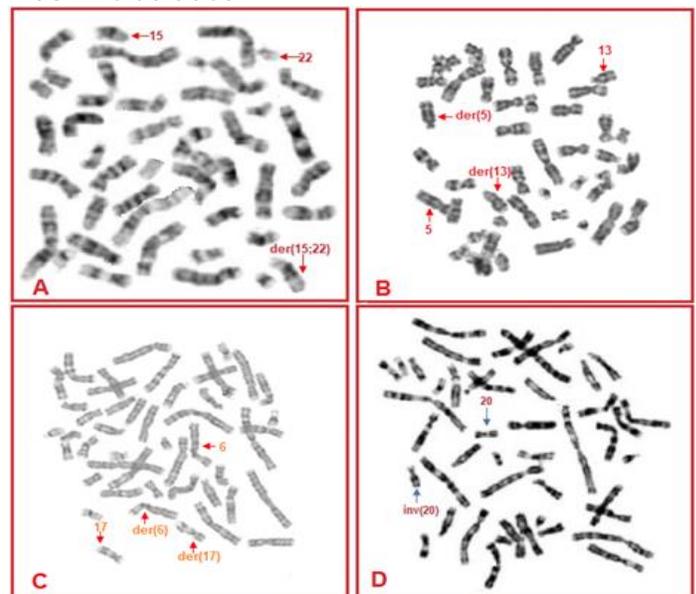
Cuadro 1. Cariotipo de los individuos que presentaron anomalía cromosómica

Mujeres	Varones
46,XX,inv(20)(p12q11.2)[50]	46,XY,t(5;13)(p13;q34)[50]
45,XX,rob(15;22)(q10;q10)[50]	mos46,XY,t(1;14)(p36;q32)[8]/46,XY[92]
46,XX,t(6;17)(p23;p13)[50]	
mos45,X[6]/47,XXX[4]/46,XX[90]	
mos47,XXX[4]/46,XX[96]	

La pareja en la que la mujer fue portadora de la rob (15;22), además de cinco abortos reconocidos, tuvo dos hijos aparentemente sanos. Por su parte, la pareja en la que se detectó la t (6;17) tuvo dos abortos durante el primer trimestre del embarazo, sin lograr haber concebido hijos sanos hasta el último contacto. Mientras que la pareja en la que se detectó la t (5;13), ade-

más de varios abortos, tuvo dos hijos aparentemente sanos y dos niños que fallecieron en la vida perinatal, cuyo fenotipo fue compatible con la monosomía 5p. La inversión del cromosoma 20 fue un caso familiar, ya que se detectó en el papá y un hermano de la paciente. Así mismo, se recomendó a estas parejas realizar cariotipo a sus hijos sanos para descartar que sean portadores equilibrados de la alteración cromosómica.

Figura 1. Imágenes de células de los portadores de anomalías cromosómicas estructurales. **A.** Metafase que muestra la translocación rob (15;22). **B.** Metafase en la que se observa la t (5;13). **C.** Metafase que muestra la t (6;17). **D.** Metafase en la que observa la inv(20). Las flechas indican los cromosomas involucrados.



Discusión

La prevalencia de anomalías cromosómicas en nuestro estudio fue del 20.6%, la cual es relativamente alta, comparada con otros estudios similares realizados en población mexi-

cana. Por ejemplo, Meza-Espinoza y cols.⁹ detectaron alteraciones cromosómicas en 5.5% de 939 parejas con trastornos de reproducción, mientras que De la Fuente y cols.¹⁰ reportaron un 7.6% en 158 parejas con abortos recurrentes. Como en otros estudios,⁶⁻¹⁵ las alteraciones estructurales, especialmente las translocaciones recíprocas, fueron más comunes en nuestra población. En cuanto al sexo del portador de la anomalía cromosómica, nuestro estudio también difiere de los trabajos señalados, ya que mientras nosotros observamos una razón de 2.5 mujeres afectadas por cada varón, Meza y cols.⁹ detectaron una relación de 1.17 mujeres por varón; por su parte, De la Fuente y cols.¹⁰ reportaron 1.4 mujeres/varón. Las diferencias observadas entre estos estudios pudieran ser debidas principalmente al tamaño de la muestra, pero también a los criterios de selección de cada estudio.

Respecto al sexo del portador específicamente de las anomalías cromosómicas estructurales, a pesar del escaso número de parejas analizadas, nuestro estudio muestra una tendencia similar a lo descrito en otros trabajos; nosotros detectamos una razón de 1.5 mujeres por cada hombre, mientras que Meza y cols.⁹ encontraron 1.7 mujeres por cada varón y De la Fuente y cols.¹⁰ reportaron una relación de 2.0 mujer/hombre. La mayor incidencia de anomalías cromosómicas presentes en mujeres con pérdidas reproductivas, comparadas con el va-

rón, se ha tratado de explicar, que se debe, principalmente, a una desventaja selectiva de los espermatozoides cromosómicamente desequilibrados,¹⁹ lo que significa que los gametos de un varón portador de una anomalía cromosómica son disfuncionales para lograr la fecundación, además de que la espermatogénesis en estos individuos está dañada, lo cual se relaciona, generalmente, con alteraciones en el proceso de sinapsis cromosómica durante la meiosis, por lo que muchos de ellos son estériles.²⁰ En relación a las anomalías numéricas, aunque los mosaicos de aneuploidías del cromosoma X presentes en dos mujeres son de baja proporción, éstos pueden explicar claramente la causa del aborto recurrente, particularmente el mosaico para la monosomía del X.²¹ En nuestro estudio se detectó una mujer con monosomía del cromosoma X en mosaico, pero no podemos descartar que haya mujeres con líneas 45,X ocultas en aquellas que resultaron con cariotipo normal, de acuerdo con Ishikawa y cols.²¹ De la misma manera, tampoco podemos ignorar que otras causas genéticas, no investigadas en este estudio, puedan estar presentes, entre las que se incluyen anomalías cromosómicas crípticas (sutiles),²² polimorfismos de variaciones en el número de copias de diversos genes,²³ mutaciones puntuales²⁴, polimorfismos de un solo nucleótido,^{25,26} inactivación sesgada del cromosoma X,²⁷ inestabilidad cromosómica,²⁸ sitios cromosómicos frágiles²⁹ y

alteraciones epigenéticas.⁵ Por tal razón, también sería importante realizar otro tipo de estudios, tales como hibridación *in situ* fluorescente (FISH), hibridación genómica comparativa (aCGH), reacción en cadena de la polimerasa (PCR), secuenciación, análisis de exoma completo, estudios de asociación de genoma completo (GWAS) y análisis de micronúcleos en las parejas en quienes no se detectan anomalías cromosómicas con la finalidad de investigar la existencia de otro tipo de alteraciones genéticas, y de esta manera determinar el verdadero impacto genético en la etiología de los abortos recurrentes.

Conclusiones

Este estudio proporciona un panorama acerca de la prevalencia de anomalías cromosómicas en parejas con abortos recurrentes en nuestro estado, y aunque la muestra es pequeña, estos resultados resaltan la importancia de realizar análisis cromosómico a todas aquellas parejas que cursan con este problema y que aún no ha sido diagnosticada una causa específica. Cabe señalar que, en caso de detectar portadores de anomalías cromosómicas estructurales, es de particular interés el estudio de los hijos normales y familiares para el diagnóstico oportuno de portadores y de esta manera ofrecer asesoramiento genético para una mejor planeación en la toma de decisiones reproductivas.

Referencias

1. Brugo OS, Chillik C, Kopelman S. Definición y causas de la infertilidad. *Rev Col Obstet Gin* 2003;54(4):228-48.
2. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Evaluation and treatment of recurrent pregnancy loss: A committee opinion. *Fertil Steril* 2012;98(5):1103-11.
3. Schaeffer AJ, Chung J, Heretis K, Wong A, Ledbetter DH, Martin CL. Comparative genomic hybridization-array analysis enhances the detection of aneuploidies and submicroscopic imbalances in spontaneous miscarriages. *Am J Hum Genet* 2004;74(6):1168-74.
4. Stephenson M, Kutteh W. Evaluation and management of recurrent early pregnancy loss. *Clin Obstet Gynecol* 2007;50(1):132-45.
5. Arias-Sosa LA, Acosta ID, Lucena-Quevedo E, Moreno-Ortiz H, Esteban-Pérez C, Forero-Castro M. Genetic and epigenetic variations associated with idiopathic recurrent pregnancy loss. *Assist Reprod Genet* 2018;35(3):355-66.
6. Portnoi MF, Joye N, van den Akker J, Morlier G, Taillemite JL. Karyotypes of 1,142 couples with recurrent abortion. *Obstet Gynecol* 1988;72(1):31-4.
7. Makino T, Tabuchi T, Nakada K, Iwasaki K, Tamura S, Iizuka R. Chromosomal analysis in Japanese couples with repeated spontaneous abortions. *Int J Fertil* 1990;35(5):266-70.

8. Fryns JP, Van Buggenhout G. Structural chromosome rearrangements in couples with recurrent fetal wastage. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1998;81(2):171-6.
9. Meza-Espinoza JP, Ortiz Anguiano L, Rivera H. Chromosomal abnormalities in couples with reproductive disorders. *Gynecol Obstet Invest* 2008;66:237-40.
10. De la Fuente-Cortés BE, Cerda-Flores RM, Dávila-Rodríguez MI, García-Vielma C, De la Rosa Alvarado RM, Cortés-Gutiérrez EI. Chromosomal abnormalities and polymorphic variants in couples with repeated miscarriage in Mexico. *Reprod Biomed Online* 2009;18(4):543-8.
11. Dutta UR, Rajitha P, Pidugu VK, Dalal AB. Cytogenetic abnormalities in 1162 couples with recurrent miscarriages in southern region of India: Report and review. *J Assist Reprod Genet* 2011;28(2):145-9.
12. Niroumanesh S, Mehdipour P, Farajpour A, Darvish S. A cytogenetic study of couples with repeated spontaneous abortions. *Ann Saudi Med* 2011;31(1):77-9.
13. Ghazaey S, Keify F, Mirzaei F, Maleki M, Tootian S, Ahadian M, et al. Chromosomal analysis of couples with repeated spontaneous abortions in northeastern Iran. *Int J Fertil Steril* 2015;9(1):47-54.
14. Tunc E, Tanriverdi N, Demirhan O, Sulaymanova D, Cetinel N. Chromosomal analyses of 1510 couples who have experienced recurrent spontaneous abortions. *Reprod Biomed Online* 2016;32(4):414-9.
15. Frikha R, Kassar O, Elloumi M, Kamoun H. Cytogenetic screening in couples with recurrent pregnancy loss: A single-center study and review of literature. *J Hum Reprod Sci* 2021;14(2):191-5.
16. Miller OJ, Therman E. Clinical importance of translocations, inversions, and insertions In: *Human Chromosomes*. Springer, fourth Ed. New York, 2001: pp. 239-254.
17. Clouston HJ. Lymphocyte culture In: *Human Cytogenetics: Constitutional analysis, a practical approach*. Rooney DE (Ed.), Oxford University press, third ed. New York, 2001: pp. 33-54.
18. ISCN 2020: An International System for Human Cytogenomic Nomenclature. McGowan-Jordan J, Hastings Simons RJ, Moore S (eds). *Cytogenet Genome Res* 2020;160:341-503.
19. Kovaleva NV. Sex-specific chromosome instability in early human development. *Am J Med Genet A* 2005;136A(4):401-13.
20. Antonelli A, Gandini L, Petrinelli P, Marcucci L, Elli R, Lombardo F, et al. Chromosomal alterations and male infertility. *J Endocrinol Invest* 2000;23(10):677-83.
21. Ishikawa M, Hidaka E, Wakui K, Fukushima Y, Katsuyama T. Habitual abortion and high frequency of low frequent X chromosome monosomy mosaicism: detection by interphase FISH analysis of buccal mucosa cells and lymphocytes. *Rinsho Byori* 2000;48(10):955-9.
22. Durmaz B, Karaca E, Durmaz A, Atik T, Akin H, Cogulu O, et al. Subtelomeric rearrangements in patients with idiopathic intellectual

- disability/multiple congenital anomalies and recurrent miscarriages: seven years' experience. *Genet Couns* 2013;24(2):167-77.
23. Rajcan-Separovic E, Diego-Alvarez D, Robinson WP, Tyson C, Qiao Y, Harvard C, et al. Identification of copy number variants in miscarriages from couples with idiopathic recurrent pregnancy loss. *Hum Reprod* 2010;25(11):2913-22.
24. Tise CG, Byers HM. Genetics of recurrent pregnancy loss: a review. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2021;33(2):106-111.
25. Kim JO, Ahn EH, Sakong JH, An HJ, Park HS, Kim YR, et al. Association of miR-27aA>G, miR-423C>a, miR-449bA>G, and miR-604A>G polymorphisms with risk of recurrent implantation failure. *Reprod Sci* 2020;27(1):29-38.
26. Golestanpour H, Bahrami R, Dastgheib SA, Tabatabaei RS, Javaheri A, Karimi-Zarchi M, et al. A meta-analysis for association of eNOS VNTR 4b/a, -786 T>C and +894G>T polymorphisms with risk of recurrent pregnancy loss. *Arch Gynecol Obstet* 2021;304(5):1135-51.
27. Sui Y, Chen Q, Sun X. Association of skewed X chromosome inactivation and idiopathic recurrent spontaneous abortion: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biomed Online* 2015 31(2):140-8.
28. Bobadilla-Morales L, Cervantes-Luna MI, García-Cobián TA, Gómez-Meda BC, de la Torre CO, Corona-Rivera JR, et al. Chromosome instability in a patient with recurrent abortions. *Genet Couns* 2009;20(2):153-9.
29. Toncheva D. Fragile sites and spontaneous abortions. *Genet Couns* 1991;2(4):205-10.

Is It Time to Encourage Celiac Disease Assessment in Colombia? Results of an Epidemiological Survey

¿Es tiempo de incentivar el diagnóstico de la enfermedad celíaca en Colombia? Resultados de una Encuesta Epidemiológica

Oscar Gerardo Figuroa-Salcido^{1,2}, MSc; Feliznando Isidro Cárdenas-Torres², PhD; Francisco Cabrera-Chávez², PhD; Jhonatan González-Santamaría^{2,3}, PhD; Jesús Gilberto Arámburo-Gálvez^{1,2}, MSc; Verónica López-Teros¹, PhD; Humberto Astiazaran-García⁴, PhD; Noé Ontiveros^{5*}, PhD.

1. Posgrado en Ciencias de la Salud, División de Ciencias Biológicas y de la Salud, Universidad de Sonora, Blvd. Luis Encinas y Rosales Hermosillo, Sonora 83000, México.
2. Posgrado en Ciencias de la Nutrición y Alimentos Medicinales, Facultad de Ciencias de la Nutrición y Gastronomía, Universidad Autónoma de Sinaloa, Culiacán, Sinaloa, México.
3. Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Tecnológica de Pereira, Pereira 660003, Risaralda, Colombia.
4. Centro de Investigación en Alimentación y Desarrollo, CIAD, A.C. Carretera a La Victoria Km. 0.6, Hermosillo, Sonora 83304, México.
5. División de Ciencias e Ingeniería, Departamento de Ciencias Químico Biológicas y Agropecuarias, Laboratorio de Análisis Clínicos e Investigación (LACIUS, URS), Universidad de Sonora, Navojoa, Sonora, México.

* **Corresponding Author:** Noé Ontiveros Apodaca.

Lázaro Cárdenas del Río No.100, Francisco Villa, Navojoa, 85880 Navojoa

Email address: noe.ontiveros@unison.mx

DOI <http://dx.doi.org/10.28960/revmeduas.2007-8013.v12.n2.004>

Recibido 15 de febrero 2022, aceptado 05 de marzo 2022

RESUMEN

Objetivos: Estimar la prevalencia por auto-reporte de trastornos relacionados al consumo de gluten (TRG) y adherencia a una dieta libre de gluten (DLG) en una población colombiana y caracterizar a aquellos que siguen una DLG, evitan o incluyen el gluten en la dieta. **Material y Métodos:** Se realizó una encuesta en línea utilizando un cuestionario validado y adaptado culturalmente. **Resultados:** Considerando 850 respuestas válidas (52.2%), las tasas de prevalencia fueron/IC 95%: reacciones adversas recurrentes al trigo/gluten (RAR-T/G) 9.29%/7.52-11.43, alergia al trigo 0.47%/0.18-1.20, sensibilidad al gluten no celíaca (NCGS) 2.35%/1.52-3.60 y adherencia a la DLG 6.94%/5.41-8.85. No se encontraron casos de enfermedad celíaca (EC). Los diagnósticos de TRG se basaron en los síntomas (85.71%). Entre 79 casos de RAR-W/G o 100 de síndrome de intestino irritable (SII), solo 8/79 y 5/100 tenían diagnóstico médico de NCGS, pero pruebas celíacas fueron informadas por solo un caso. La DLG fue instruida en algunos casos por un profesional de la salud (49.15%). El control de peso (74.42%) y la percepción de que una DLG promueve la salud (46.51%) fueron las motivaciones para apegarse a la DLG. **Conclusiones:** Existe un subdiagnóstico potencial de EC en Colombia, incluso, la mayoría de los que tienen diagnóstico médico de SII y RAR-T/G no han sido evaluados para EC. Similarmente, los diagnósticos médicos de NCGS raramente incluyen pruebas celíacas, lo que genera dudas sobre el diagnóstico y el seguimiento del paciente. Finalmente, se debe informar a la población colombiana sobre los riesgos/beneficios de seguir una DLG sin asesoría profesional.

Palabras Clave: Gluten, NCGS, Enfermedad Celíaca.

Abstract

Objectives: To estimate the self-reported prevalence of gluten-related disorders (GRDs) and adherence to a gluten-free diet (GFD) in a Colombian population and to obtain the characteristics of GFD followers, gluten avoiders, and non-avoiders. **Material and Methods:** A survey was conducted using a culturally adapted and validated questionnaire. **Results:** Considering 850 valid responses (52.12%), the prevalence rates were/95% CI: Recurrent adverse reactions to wheat/gluten (RAR-W/G) 9.29%/7.52-11.43, wheat allergy 0.47%/0.18-1.20, non-celiac gluten sensitivity (NCGS) 2.35%/1.52-3.60, and GFD adherence 6.94%/5.41-8.85. No celiac disease (CD) cases were found. Most GRDs diagnoses were symptom-based (85.71%). Among 79 RAR-W/G or 100 irritable bowel syndrome (IBS) cases, only 8/79 and 5/100 had a physician diagnosis of NCGS, but celiac tests were informed by only one case. Health professionals were instructing the GFD in 49.15% of the GFD cases. GFD adherence motivations included weight control (74.42%) and the perception that a GFD promotes health (46.51%). **Conclusions:** There is a potential subdiagnosis of CD in Colombia, and even the majority of those with a physician diagnosis of IBS and RAR-W/G do not have undergone CD assessment. Similarly, physician-diagnosed NCGS cases rarely undergo celiac tests, raising questions about the optimal patient's diagnosis and follow-up. Finally, the Colombian population should be informed about the risks/benefits of following a GFD without professional counseling.

Keywords: Gluten, NCGS, Celiac Disease.

Introduction

Gluten-related disorders (GRDs) such as celiac disease (CD), wheat allergy (WA), and non-celiac gluten sensitivity (NCGS) can be triggered

in susceptible individuals after wheat/gluten intake. In Colombia, information about the epidemiology of GRDs and adherence to a GFD is emerging. A study carried out five years ago concluded that among 1,207 adult Colombians

surveyed face-to-face, none declared a CD diagnosis, although the prevalence of recurrent symptomatic adverse reactions to oral wheat/gluten (RAR-W/G) was high (5.9%)¹. More recently, others concluded that the serogenetic prevalence of CD in Colombia is 1.32%, which is as high as in other countries². These facts highlight not only the lack of awareness of CD but also a potential misdiagnosis of other GRDs. Additionally, it should be noted that CD serology is cost-effective and recommended in patients with irritable bowel syndrome (IBS) among which the prevalence of CD is higher than 1%³. In this context, the self-reported physician-diagnosed prevalence of IBS in Colombian adults is 8.9%, but the characteristics of the IBS cases with regard to RAR-W/G or the diagnosis of GRDs have not been addressed in detail¹. Additionally, current evidence highlights that the prevalence of adherence to a GFD is high in Colombia and that most subjects following the diet have neither received a diagnosis of GRDs nor triggered adverse reactions after consumption of wheat/gluten. However, the motivations for following a GFD and who instructs the diet are issues that have not been addressed in the Colombian population. Thus, the aim of the present study was to estimate by self-report the prevalence of GRDs and adherence to a GFD in a Colombian population and to obtain the characteristics of those with RAR-W/G following a GFD or doing their best or not to avoid wheat/gluten from their diets.

Material and Methods

Questionnaire, Data Collection, and Definitions

A validated questionnaire was adapted to obtain information about who established the diagnosis of GRDs and the diagnostic workup, the motivations for following a GFD and who instructs the diet, and the reasons for gluten-free dietary non-compliance in GRDs cases⁴. The web-based survey was conducted as follows: A digital version of the questionnaire was developed using the SurveyMonkey digital platform (San Mateo, CA, USA). The hyperlinks generated were sent via text messages to the adult population from Pereira, Colombia. Each participant was able to take the survey only once, and no reward was offered for taking it. The inclusion criteria were as follows: 1) Pereira, Colombia residents who agreed to participate in the study, 2) were 18 or older, and 3) were able to read and respond to the questionnaire on their own. Incomplete questionnaires were excluded from the analysis. Data were collected from the 06th of April to the 24th of June 2021.

The definitions used were described previously⁵. Briefly: recurrent adverse reactions to wheat/gluten (RAR-W/G); individuals that most of the time or always trigger symptoms after ingestion of wheat/gluten, self-reported gluten sensitivity (SR-GS); individuals that met the criteria for RAR-W/G and were on a GFD, or declared a medical diagnosis of CD, WA, or NCGS, SR-WA; individuals that met the criteria

for RAR-W/G, were on a GFD, and declared symptoms characteristics of immediate-type food allergy (Most subjects fulfilling these criteria (93%) have IgE antibodies to the implicated food⁶), SR-NCGS; individuals that met the criteria for RAR-W/G, were on a GFD, did not meet the criteria for SR-WA, and did not declare a physician diagnosis of WA or CD, self-reported physician-diagnosed (SR-PD) CD, SR-PD WA, and SR-PD NCGS; individuals that declared that a physician diagnosed them.

Statistical analyses and ethical aspects

Data were analyzed using the statistical software GraphPad Prism Version 8.0 (GraphPad Software, San Diego, CA, USA). Categorical variables were expressed as percentages and/or total numbers. Associations were determined using a two-tailed Fisher's exact test. A p value < 0.05 was considered statistically significant. Prevalence rates were estimated using the OpenEpi software version 3.03a and reported per 100 habitants (95% confidence intervals). The sample size was calculated considering the following parameters: 1) infinite population, 2) precision of 2%, 3) confidence interval of 95%, and 4) an expected prevalence of adverse reactions to oral wheat/gluten of 8.0%¹. A sample size of at least 707 participants was considered representative. The study was conducted according to the guidelines of the Declaration of Helsinki and approved by the Ethics Committee

of the Technological University of Pereira (CODIGO DE AVAL: 21- 050421; Apr 05, 2021).

Results

Participants' characteristics

A total of 850 participants answered the questionnaire (valid response rate: 52.14%). The proportion of women was slightly higher than men (53.17% and 46.82%, respectively). Lactose intolerance (13.53%) and irritable bowel syndrome (IBS) (11.76%) were the most common physician-diagnosed conditions followed by non-food allergy (6.12%) and psychiatric disease (2.12%).

Prevalence rates

The estimated prevalence rates are shown in **Table 1**. No CD diagnoses were found. The prevalence rates of SR-GS, WA, and NCGS were 2.82% (95% CI; 1.90-4.16), 0.47% (95% CI; 0.18-1.20), and 2.35% (95% CI; 1.52-3.60), respectively (**Table 2**). More women than men declared adverse reactions to oral wheat/gluten ($p < 0.0012$) and met the criteria for RAR-W/G ($p < 0.0093$) (**Table 1**). Similarly, the prevalence rates of SR-GS and NCGS were higher in women than in men ($p < 0.0116$ and $p < 0.0051$, respectively) (**Table 1**). The prevalence of gluten avoiders was 2-fold higher in women than in men ($p < 0.0001$) (**Table 1**).

Table 1. Self-reported prevalence rates

Assessment	(+) Cases	Mean Age in Years (Range)	Prevalence by gender (95% CI)	p value	General prevalence % (95% CI)
Adverse reactions to wheat/gluten	Total= 123 M=41 F=82	33.35 (19-68)	M 10.30 (7.68-13.68) F 18.14 (14.86-21.96)	0.0012	14.47 (12.27-17.00)
Recurrent adverse reactions to wheat/gluten	Total= 79 M=26 F=53	33.98 (19-59)	M 6.53 (4.49-9.39) F 11.52 (9.07-15.02)	0.0093	9.29 (7.52-11.43)
(a) SR-GS	Total= 24 M=5 F=19	37.37 (20-58)	M 1.25 (0.53-2.90) F 4.20 (2.70-6.47)	0.0116	2.82 (1.90-4.16)
(b) CD	Total= 0 M=0 F=0	-	-	-	-
(c) Wheat allergy	Total= 4 M=2 F=2	27.00 (24-34)	M 0.50 (0.13-1.81) F 0.44 (0.12-1.59)	>0.9999	0.47 (0.18-1.20)
(d) NCGS	Total= 20 M=3 F=17	39.45 (20-58)	M 0.75 (0.25-2.19) F 3.76 (2.36-5.94)	0.0051	2.35 (1.52-3.60)
Adherence to GFD	Total= 59 M=28 F=31	35.59 (18-70)	M 7.03 (4.91-9.98) F 6.85 (4.87-9.57)	>0.9999	6.94 (5.41-8.85)
Wheat/gluten avoiders	Total= 168 M=51 F=117	31.35 (18-69)	M 12.81 (9.88-16.46) F 25.88 (22.06-30.11)	<0.0001	19.76 (17.23-22.58)

Self-reported diagnostic workup of GRDs

Twelve subjects met the criteria for SR-PD GRDs. Another case declared that a dietitian diagnosed him/her. General practitioners (n=6), gastroenterologists (n=5), homeopaths (n=3), or allergists (n=1) made the diagnoses, but only 1 case underwent celiac serology and 2 oral challenges. Two cases were diagnosed by more than one physician and 5 declared a physician diagnosis of IBS. Overall, 83.33% (10/12) or 76.92% (10/13) of the GRDs cases diagnosed by physicians (SR-PD GRDs) or health professionals were symptom-based diagnoses, respectively.

Characteristics of subjects following a GFD and gluten avoiders

A total of 59 subjects were following a GFD, but only 16 (27.11%) of them met the criteria for SR-GS. Overall, 50.0% (n=10/20) of the cases that met the criteria for NCGS (either self-reported or PD) also declared a physician diagnosis of IBS. Regarding those that were diagnosed by a physician (either WA or NCGS), only 4 out of 12 cases were following a GFD (33.33%).

Figure 1 shows the motivations for following a GFD and the information about who instructs the diet. 37.50% of the individuals in the SR-GS group and 55.81% in the group of individuals

that did not meet the criteria for SR-GS (non-SR-GS group) were following a GFD without gluten-free dietary counseling, respectively ($p = 0.2516$) (**Figure 1A** and **1B**). Overall, 50.85% ($n=30$) of the participants on a GFD were following the diet without dietary counseling. The main motivations for following a GFD between the SR-GS and non-SR-GS groups were weight control (56.25% vs 76.19% ($p = 0.1970$)), the perception that a GFD is healthier (12.50% vs 47.62% ($p = 0.0164$)), and the oral wheat/gluten induced symptoms (68.75% vs 14.28% ($p = 0.0001$)) (**Figure 1A** and **1B**). Statistical comparisons by gender were not significant ($p > 0.05$).

The reasons for gluten-free dietary non-compliance among those that met the criteria for SR-PD GRDs were the low availability ($n=4/8$) and the high cost of gluten-free products ($n=3/8$), and the mildness of the symptoms triggered after consumption of wheat/gluten ($n=2/8$). The characteristics of the gluten avoiders ($n=40$) (doing their best to avoid wheat/gluten from their diets) and wheat/gluten non-avoiders ($n=23$) who met the criteria for RAR-W/G are shown in **Figure 2**. For both groups -the wheat/gluten avoiders and non-avoiders with RAR-W/G- the reasons for not being on a GFD were the high cost and the low availability of gluten-free products, and the mildness of the symptoms triggered after consumption of wheat/gluten (**Figure 2**). Statistical comparisons of the reasons/motivations for not being on a GFD or for

avoiding wheat/gluten from the diet by gender were not significant ($p > 0.05$). Furthermore, among the gluten avoiders and non-avoiders with RAR-W/G and a physician diagnosis of IBS (33.33% $n=21/63$) (**Figure 2**), three of them have a physician diagnosis of NCGS, but they did not undergo CD assessment. The others ($n=18$) neither met the criteria for WA nor had a CD diagnosis.

Taken together, among 79 RAR-W/G cases, 56 (70.88%) were either on a GFD ($n=16$) or doing their best for avoiding wheat/gluten from their diets ($n=40$) (Figures 1A and Figure 2, respectively), 4 met the criteria for WA, 28 had a physician diagnosis of IBS (non-WA cases), 8 had a physician diagnosis of NCGS (only 1 underwent celiac serology evaluations) (figures 1 and 2), and no one had a diagnosis of CD. In other context, among 100 physician diagnosed IBS cases, 12 were following a GFD (6 because of the symptoms triggered after ingestion of wheat/gluten), 29 were doing their best for avoiding wheat/gluten from their diets (16 met the criteria for RAR-W/G (**Figure 2**)), no one have diagnosis of CD, and 5 have physician diagnosis of NCGS (only 1 underwent celiac serology evaluations). Overall, 28 physician diagnosed IBS cases met the criteria for RAR-W/G (7 gluten-free followers, 16 gluten avoiders, 5 gluten non-avoiders).

Figure 1. Motivations for following a GFD and who instructs the diet. A) Non-SR-GS individuals and B) SR-GS individuals. From the inner to the outer parts: First ring; who instructs de GFD, second ring and outer parts; motivations for adhering to a GFD. *One subject declared that a dietitian was instructing him/her the GFD but did not declare motivations for following the GFD.

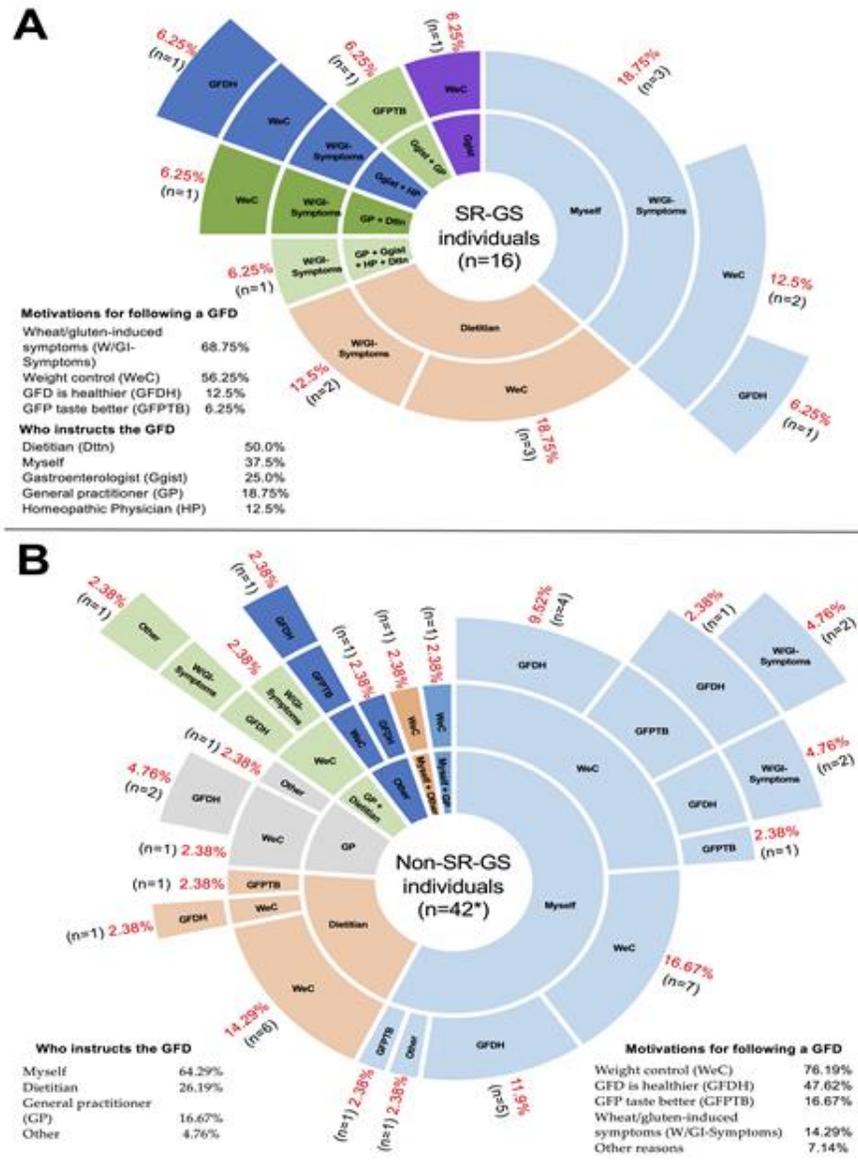
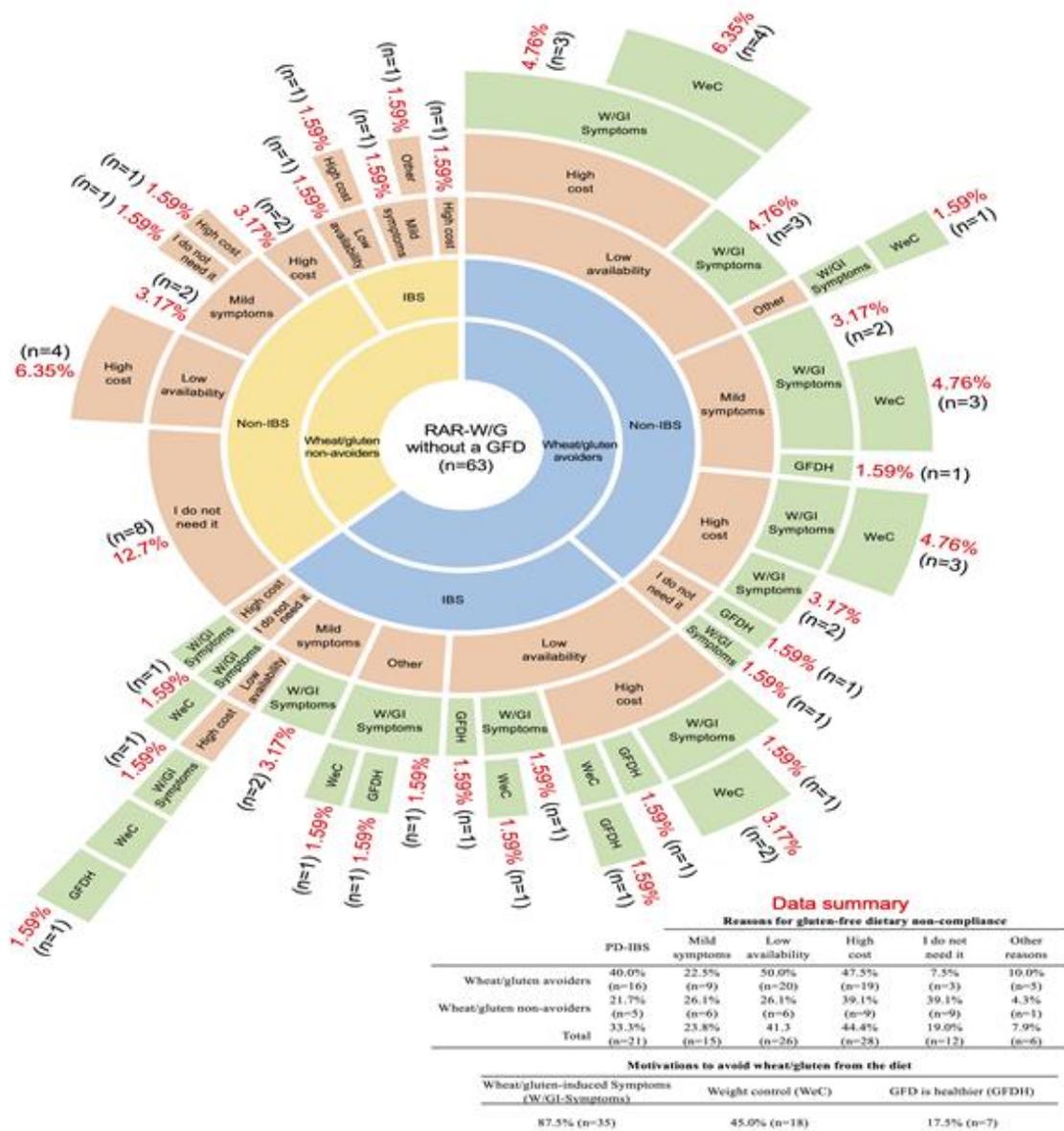


Figure 2. Characteristics of gluten non-avoiders and gluten avoiders that trigger RAR-W/G. (blue) individuals avoiding consumption of wheat/gluten with or without a diagnosis of IBS; (yellow) individuals not avoiding consumption of wheat/gluten with or without a diagnosis of IBS; (orange) reasons for gluten-free dietary non-compliance; (green) motivations to avoid consumption of wheat/gluten. Acronyms used: IBS: irritable bowel syndrome; RAR-W/G: recurrent symptomatic adverse reactions to oral wheat/gluten; GFD: gluten-free diet.



Discussion

In the present study, a web-based survey was conducted in Colombia to estimate the self-reported prevalence of GRDs and adherence to a GFD. The questionnaire utilized was taken from a previous face-to-face survey carried out in Antioquia, Colombia¹, but it was adapted to inform for the first time about the diagnostic workup of SR-PD GRDs cases and about the characteristics of those with RAR-W/G following or not a GFD. The current self-reported prevalence of WA in adult Colombian population (0.47%) is in line with most self-reported prevalence rates estimated in other Latin American countries (0.33-0.79%)^{4,5,7,8} and even in Colombia five years ago (0.74%)¹. The prevalence rates of RAR-W/G and NCGS were 9.29% and 2.47%, which are 0.75 and 2.3 folds higher than the ones reported in a previous face-to-face survey (9.29% vs 5.30% and 2.47% vs 1.07%), respectively¹. These results suggest that RAR-W/G could be increasing over the last years in Colombia and, consequently, more individuals believe that they are gluten sensitive. Increasing dietary wheat/gluten exposure is the main environmental factor to trigger GRDs in susceptible individuals, but the consumption of wheat has remained stable in Colombia over the last years⁹. In line with previous findings¹, no CD cases were found in the present study highlighting a potential underdiagnosis of this condition, as the serogenetic prevalence of CD is around 1.32%

in the Colombian population². Overall, the results confirm that RAR-W/G are common in Colombia affecting more than 9.0% of the adult population and highlight the need to increase awareness about CD to prevent long-term complications such as nutritional deficiencies, osteoporosis, and lymphoma, among others¹⁰.

Most GRDs diagnoses made by health professionals were symptom-based ones (76.92%, n=10/13). The other GRDs diagnoses were based on celiac serology and gluten challenges (23.07%, n=3/13). Celiac serology and intestinal biopsies histology are the cornerstone for CD diagnosis, and gluten challenges are required for establishing the diagnosis of CD in patients already following a GFD¹¹. Furthermore, gluten challenges can help to differentiate between NCGS and gluten-sensitive IBS cases as long as they are carried out according to the Salerno experts' criteria, and both CD and WA have been properly ruled out, and the Rome IV criteria are applied³. With regards the gluten challenge, clear benefits while the patient is following a GFD and worsening upon gluten reintroduction has been proposed as a practical approach¹². This differential diagnosis is relevant from a therapeutic point of view. While NCGS individuals will benefit from a wheat/gluten-and/or a FODMAPS-free diet, the therapeutic intervention for some IBS patients can include not only a GFD but also other restriction diets, and/or approved drugs for IBS (diarrhea-predominant, constipation-predominant, or mixed

IBS)^{13,14}. Notably, in the present study, 28 physician diagnosed IBS cases met the criteria for RAR-W/G, most of them were on a GFD or doing their best for avoiding wheat/gluten from their diets. In fact, 5 of these 28 IBS cases have physician diagnosis of NCGS, but only one of them underwent celiac tests. These results set a precedent to test for CD in the IBS Colombian population as the serogenetic prevalence of CD in this population is 1.32%² and testing for CD in IBS cases is cost-effective and recommended if the CD prevalence is >1%¹². Additionally, the potential low number of celiac tests performed in individuals with RAR-W/G or with a physician diagnosis of NCGS can explain the absence of CD diagnoses by self-report in the Colombian population.

The GFD is the only available treatment for CD patients and, including wheat as a source of gluten, FODMAPS and other cereal grain components, is a therapeutic option for WA, NCGS, and some IBS patients. In the present study, the prevalence of adherence to a GFD was 6.94%, which is higher than the rates reported in some high-income countries (0.58-1.9%)¹⁵ and similar to the prevalence reported in a Colombian population five years ago (5.9%)¹. Certainly, the GFD is gaining popularity in part by the opinion of celebrities and sport individuals in social media about the self-perceived “benefits” for following the diet¹⁶. In fact, online searches for gluten-free products, such as gluten-free oats, flours, cereals, and bread, have increased up to 700%

in the last five years in Colombia, which highlights a growing interest for including this type of products into the diet (Google Trends, consulted October 10, 2021). Despite scientific evidence indicating that the GFD does not provide health benefits in the absence of GRDs, most participants on a GFD have not triggered adverse reactions after consumption of wheat/gluten and do not have a diagnosis of GRDs (72.88%). Their motivations for following the diet include weight control and the perception that a GFD promotes health; motivations widely recognized as misconceptions of the GFD¹⁷. Most notably, up to 50.84% of those on a GFD have not had gluten-free dietary counseling by a trained health professional putting themselves at risk of a nutritional imbalance such as a reduced intake of folic acid, iron and calcium, and an increased intake of fats and sugar¹⁷. Furthermore, an imbalanced GFD also increases the risk for developing metabolic syndrome, type 2 diabetes, and dyslipidemia¹⁸. Overall, the results suggest that actions are needed to inform the Colombian population about the scientifically sound risks and benefits of adhering to a GFD without the dietary counseling of a trained health professional.

Additionally, our findings show that most individuals with a physician diagnosis of GRDs (66.66%) or with RAR-W/G (79.74%) were not following a GFD. The main reasons for not being on a GFD were either the low availability or the

high cost of gluten-free products, or both reasons (40%). Indeed, studies carried out in Latin America and elsewhere show that gluten-free products have low availability and are generally more expensive than their regular counterparts^{19,20}. The implementation of government programs, such as tax reduction and prescription and subsidy, to reduce the economic burden of the GFD would benefit those formally diagnosed Colombians that require the GFD as a therapeutic option, and it could increase awareness among health professionals about the diagnostic workup of GRDs.

Conclusion

The results of the present study suggest that health professionals should adhere as much as possible to globally accepted guidelines for diagnosing GRDs due to RAR-W/G are common in the Colombian population, even in IBS patients, and there is a potentially high rate of NCGS diagnosis without the exclusion of CD. In this context, the absence of CD cases by self-report could be attributed to misdiagnoses of either NCGS or IBS. The results also show that there is a high rate of GFD adherence, but most people were on a GFD for keeping/reaching a healthy weight or for the ambiguous notion that a GFD is healthier than a regular one. Contrary, most people with RAR-W/G, with or without a diagnosis of a GRD, were not following a GFD because of the low availability and/or the high cost of gluten-free products. These data highlight

that actions to inform the general population about the scientifically sound risks and benefits for following a GFD are desirable, as well as actions to reduce the economic burden for following a GFD as a therapeutic option.

Acknowledgements

The authors wish to thank CONACyT for the post-graduate fellowship given to O.G.F.-S and J.G.A.-G. The technical support by Carolina Villa, Natalia Mejía and Luisa Varona is also acknowledged.

Conflict of interest

Authors declare no conflict of interest.

Funding: This research received no external funding.

References

1. Cabrera-Chávez F, Granda-Restrepo DM, Arámburo-Gálvez JG, Franco-Aguilar A, Magaña-Ordorica D, Vergara-Jiménez M de J, et al. Self-Reported Prevalence of Gluten-Related Disorders and Adherence to Gluten-Free Diet in Colombian Adult Population. *Gastroenterol Res Pract.* 2016;2016:1–8.
2. Paredes-Echeverri S, Rodríguez AN, Cárdenas WA, Mendoza de Molano B, González JM. Seroprevalence of Antitransglutaminase and Antiendomysium Antibodies in Adult Colombian Blood Bank Donors. *Can J Gastroenterol Hepatol.* 2020;2020.

3. Makharia A, Catassi C, Makharia GK. The overlap between irritable bowel syndrome and non-celiac gluten sensitivity: a clinical dilemma. *Nutrients*. 2015;7(12):10417–26.
4. Ontiveros N, López-Gallardo J, Vergara-Jiménez M, Cabrera-Chávez F. Self-Reported Prevalence of Symptomatic Adverse Reactions to Gluten and Adherence to Gluten-Free Diet in an Adult Mexican Population. *Nutrients*. 2015 Jul 21;7(7):6000–15.
5. Ontiveros N, Rodríguez-Bellegarrigue C, Galicia-Rodríguez G, Vergara-Jiménez M, Zepeda-Gómez E, Arámburo-Gálvez J, et al. Prevalence of Self-Reported Gluten-Related Disorders and Adherence to a Gluten-Free Diet in Salvadoran Adult Population. *Int J Environ Res Public Health*. 2018 Apr 18;15(4):786.
6. Sicherer SH, Burks AW, Sampson HA. Clinical features of acute allergic reactions to peanut and tree nuts in children. *Pediatrics*. 1998;102(1):e6–e6.
7. Cabrera-Chávez F, Dezar G, Islas-Zamora A, Espinoza-Alderete J, Vergara-Jiménez M, Magaña-Ordorica D, et al. Prevalence of Self-Reported Gluten Sensitivity and Adherence to a Gluten-Free Diet in Argentinian Adult Population. *Nutrients*. 2017 Jan 21;9(1):81.
8. Arámburo-Gálvez JG, Beltrán-Cárdenas CE, Geralda André T, Carvalho Gomes I, Macêdo-Callou MA, Braga-Rocha ÉM, et al. Prevalence of Adverse Reactions to Gluten and People Going on a Gluten-Free Diet: A Survey Study Conducted in Brazil. *Medicina*. 2020 Apr 4;56(4):163.
9. Data - OECD-FAO Agricultural Outlook [Internet]. [cited 2021 Aug 20]. Available from: <https://www.agri-outlook.org/data/>
10. Lebowitz B, Sanders DS, Green PHR. Celiac disease. *Lancet*. 2018 Jan;391(10115):70–81.
11. Rubio-Tapia A, Hill ID, Kelly CP, Calderwood AH, Murray JA. American College of Gastroenterology clinical guideline: diagnosis and management of celiac disease. *Am J Gastroenterol*. 2013;108(5):656.
12. Catassi C, Elli L, Bonaz B, Bouma G, Carroccio A, Castillejo G, et al. Diagnosis of non-celiac gluten sensitivity (NCGS): the Salerno experts' criteria. *Nutrients*. 2015;7(6):4966–77.
13. Hadjivasilis A, Tsioutis C, Michalinos A, Ntourakis D, Christodoulou DK, Agouridis AP. New insights into irritable bowel syndrome: from pathophysiology to treatment. *Ann Gastroenterol*. 2019;32(6):554.
14. Cárdenas-Torres FI, Cabrera-Chávez F, Figuroa-Salcido OG, Ontiveros N. Non-Celiac Gluten Sensitivity: An Update. *Medicina*. 2021;57(6):526.
15. Mudryj A, Waugh A, Slater J, Duerksen DR, Bernstein CN, Riediger ND. Dietary gluten avoidance in Canada: a cross-sectional study using survey data. *CMAJ Open*. 2021;9(2):E317.
16. Jones AL. The gluten-free diet: fad or necessity? *Diabetes Spectr*. 2017;30(2):118–23.
17. Sabença C, Ribeiro M, Sousa T de, Poeta P, Bagulho AS, Igrejas G. Wheat/Gluten-Related Disorders and Gluten-Free Diet Misconceptions: A Review. *Foods*. 2021;10(8):1765.
18. Marciniak M, Szymczak-Tomczak A, Mahadea D, Eder P, Dobrowolska A, Krela-Kaźmierczak I. Multidimensional Disadvan-

- tages of a Gluten-Free Diet in Celiac Disease: A Narrative Review. *Nutrients*. 2021;13(2):643.
19. Arias-Gastelum M, Cabrera-Chávez F, Vergara-Jiménez M de J, Ontiveros N. The gluten-free diet: access and economic aspects and impact on lifestyle. *Nutr. Diet. Suppl.* 2018 Jun;Volume 10:27–34.
20. Singh J, Whelan K. Limited availability and higher cost of gluten-free foods. *J Hum Nutr Diet.* 2011;24(5):479–86.

Concordancia entre el diagnóstico clínico e histopatológico de melanoma cutáneo

Concordance between clinical and histopathological diagnosis of skin melanoma

Martínez-Félix Melissa^{1*}, Calzada-Pedroza Ángel¹, Moran-Portela David de Jesús², Merino-Ramírez Javier Francisco², Lizárraga-Verdugo Erik³, Becerril-Camacho Delia Marily⁴, Ríos-Burgueño Efrén Rafael²

1. Residente de especialidad de anatomía patológica, Centro de Investigación y Docencia en Ciencias de la Salud-Hospital Civil de Culiacán.
2. Médico adscrito al servicio de anatomía patológica, Centro de Investigación y Docencia en Ciencias de la Salud-Hospital Civil de Culiacán.
3. Coordinación de Investigación, Centro de Investigación y Docencia en Ciencias de la Salud.
4. Maestra en Ciencias Biomédicas, Docente e investigadora en el área de ciencias de la salud de la Universidad Autónoma de Occidente, Unidad Regional Culiacán.

* **Autor de correspondencia:** Dra. Martínez Félix Melissa
Eustaquio Buelna 91, Burócrata, 80030 Culiacán Rosales, Sin.
Cel. 6672113182, correo electrónico: memafe92@hotmail.com

DOI <http://dx.doi.org/10.28960/revmeduas.2007-8013.v12.n2.005>

Recibido 31 de enero 2022, aceptado 16 de febrero 2022

RESUMEN

Objetivo: Determinar la concordancia entre el diagnóstico clínico y/o histopatológico de melanoma cutáneo. **Metodología:** Se realizó una serie de casos de pacientes con diagnóstico clínico y/o histopatológico de melanoma cutáneo atendidos en el departamento de dermatología y las muestras fueron analizadas en el departamento de anatomía patológica de enero del 2015 a diciembre del 2019 del HCC. **Resultados:** La concordancia entre el diagnóstico clínico para melanoma cutáneo comparado con el estándar de oro (resultado histopatológico para melanoma) fue de 31.1% (n=14), mientras que la discordancia entre el diagnóstico clínico y el histopatológico para melanoma cutáneo observado fue de 51.1% (n=23), y para no melanoma fue de 15.6% (n=7). Índice de Kappa de Cohen -0.278 (-27.8%), significancia estadística p=0.011. X^2 1gl 0.05 = 6.51, p=0.01. **Conclusiones:** En este estudio el diagnóstico clínico de melanoma cutáneo presentó una baja concordancia con el estudio histopatológico. Consideramos que, en estudios posteriores, podría ser útil un mayor número de muestra y la dermatoscopia para tener una mejor concordancia clínico-histopatológica. **Palabras Clave:** melanoma cutáneo, concordancia, clínico-histopatológica.

Abstract

Objective: To determine the concordance between the clinical and/or histopathological diagnosis of skin melanoma. **Methodology:** A series of cases of patients with clinical and/or histopathological diagnosis of cutaneous melanoma treated in the department of dermatology and the samples were analyzed in the department of pathological anatomy from January 2015 to December 2019 in the HCC was conducted. **Results:** The concordance between the clinical diagnosis for skin melanoma compared to the gold standard (histopathological result for melanoma) was 31.1% (n = 14), while the discrepancy between the clinical and histopathological diagnosis for cutaneous melanoma observed was of 51.1% (n = 23), and for non-melanoma it was 15.6% (n = 7). Cohen's Kappa index -0.278 (-27.8%), statistical significance p = 0.011. X^2 1gl 0.05 = 6.51, p = 0.01. **Conclusions:** In this study, the clinical diagnosis of cutaneous melanoma presented a low concordance with the histopathological study. We consider that, in subsequent studies, a larger number of samples and dermoscopy could be useful to have a better clinical-histopathological agreement. **Keywords:** skin melanoma, concordance, clinical-histopathological.

Introducción

El melanoma cutáneo (MC) es la neoplasia maligna de peor pronóstico de la piel. Éste se origina por la proliferación desregulada de melanocitos atípicos con o sin la función de producir melanina¹. A nivel mundial se diagnostican

aproximadamente 324,635 casos de MC². Representa el 1,6% de los tumores malignos y se ubica en el número 17 de todos los cánceres en ambos sexos, con una mortalidad de alrededor de 57,000 personas por año. En México el MC ocupa el tercer lugar entre los diferentes tipos

de cáncer de piel, con una incidencia de 2,051 casos por año y una mortalidad de 773 por año².

El MC se clasifica como léntigo maligno, melanoma de extensión superficial (MES), melanoma nodular (MN) y melanoma acral lentiginoso (MAL), este último es el más frecuente en México³ y se caracteriza como una lesión asimétrica, de bordes irregulares, de tonos de color que varían del rojo, blanco, azul, marrón, negro y gris, con extensión superior a 6 mm de rápida evolución. El diagnóstico clínico de MC se basa en la regla "ABCDE" ("A" de asimetría, "B" de bordes irregulares, "C" de color, "D" de diámetro mayor a 6 mm y "E" de evolución) propuesta por la Academia Americana de Dermatología⁴.

El diagnóstico confirmatorio de MC se realiza con una biopsia escisional de la lesión sospechosa con margen quirúrgico sin tumor de 0.5 cm en etapas iniciales y de 1-3 cm en etapa avanzada, acompañado de una biopsia de ganglio centinela⁵. Las características histopatológicas varían según el MC, en el melanoma léntigo maligno se caracteriza por la presencia de melanocitos atípicos localizados en la unión dermoepidérmica con pigmentación variable, en el MES los melanocitos migran de manera pagetoide, observándose nichos pobremente formados de melanocitos a lo largo de la epidermis; en el caso del MAL, se presenta acantosis de las crestas interpapilares con melanocitos atípicos en la capa basal y por último, el MN se

identifica como un nicho en la dermis de melanocitos atípicos sin extensión intraepidérmica adyacente^{1,6}. De acuerdo a los parámetros histopatológicos se toma de referencia la escala de Breslow y la escala de Clark. Ambas escalas son empleadas para determinar el diagnóstico histológico, tomando en cuenta el grosor tumoral, crecimiento, índice mitótico, presencia ulcerativa, presencia de infiltrado linfocitario, linfovascular, perineural, así como de regresión y microsátélites en el tumor⁷.

Actualmente la relación del diagnóstico clínico con las características histopatológicas del MC no se ha dilucidado debido a que existen estudios muy limitados sobre este^{8,9}. El objetivo del presente proyecto fue determinar la concordancia entre el diagnóstico clínico y/o histopatológico de melanoma cutáneo en los pacientes atendidos en el Centro de Investigación y Docencia en Ciencias de la Salud (CIDOCS) del Hospital Civil de Culiacán.

Metodología

El estudio fue aprobado y registrado con el núm. 072 por el Comité de Ética en Investigación del Centro de Investigación y Docencia en Ciencias de la Salud (CONBIOÉTICA-25-CEI-001-20180523). Los datos se obtuvieron de los pacientes que acudieron al departamento de Dermatología y Anatomía Patológica del CIDOCS con diagnóstico clínico y/o histopatológico de melanoma cutáneo del 1 de enero de 2015 hasta el 31 de diciembre de 2019. Durante el

periodo de estudio se obtuvieron 45 expedientes de pacientes con diagnóstico clínico de MC sospechoso de los cuales 21 fueron confirmados histológicamente, ninguno de los pacientes tenían antecedentes familiares de melanoma. Los pacientes fueron diagnosticados clínicamente por un panel de médicos dermatólogos expertos y sus muestras de tejido por un panel de médicos patólogos expertos. Los procedimientos necesarios para la culminación de este proyecto fueron aprobados por el comité de ética en investigación con número de registro 19 CI 25 006 004 del CIDOCS. Se realizó un estudio observacional, transversal, retrospectivo y descriptivo. Se reunieron las variables de interés de los pacientes (edad, sexo, antecedentes familiares de melanoma cutáneo, evolución, fototipo [escala de Fitzpatrick], topografía y escala de Clark y Breslow), mediante los expedientes clínicos, laminillas y bloques de parafina de dichos pacientes.

Análisis histopatológico

A través de la observación de las laminillas de tejidos obtenidos de los pacientes se determinaron las características histopatológicas. Tomando en cuenta los parámetros en la escala de Breslow, T1 es cuando el tumor mide verticalmente menos o igual a 1 mm, en T2 el tumor mide de 1 a 2 mm, T3 va desde 2 hasta los 4 mm y en T4 el tumor supera los 4 mm; y la escala de Clark es descrita con cinco niveles: nivel I el melanoma no sobrepasa la membrana basal

(melanoma in situ), nivel II el melanoma llega hasta la dermis papilar sin cubrir en su totalidad, nivel III el tumor ocupa toda la dermis papilar y se extiende hacia la dermis reticular pero sin invadir, en el nivel IV el tumor invade a la dermis reticular y el nivel V significa que el tumor involucra el tejido celular subcutáneo. El análisis histopatológico se realizó empleando un microscopio óptico Leica DM500.

Análisis estadístico

El análisis estadístico se realizó con el programa International Business Machines Corporation Statistical Package for the Social Sciences (IBM SPSS) versión 25.0. Se evaluó la concordancia de los diagnósticos clínico e histopatológico por medio de estadística descriptiva (medidas de tendencia central como media, mediana, medidas de dispersión como desviación estándar, rangos intercuartílicos). Para el análisis de concordancia se utilizó kappa de Cohen y se consideró un valor de $p < 0.05$ como estadísticamente significativo.

Resultados

Durante el periodo de estudio se revisaron 45 expedientes de pacientes con sospecha clínica de MC, sin antecedentes familiares de melanoma. La mediana de la edad fue de 58 años, rango intercuartílico (RIC) 38.5-68.0 años. La edad mínima registrada fue de 7 años y la edad máxima de 68 años. El 51.5% ($n=23$) de los pacientes fueron hombres, mientras que el 48.9%

(n=22) mujeres. No se observó diferencia estadística significativa entre la edad de los pacientes de acuerdo al sexo, $p=0.959$.

Se registraron 21 casos de MC confirmados por estudio histopatológico, sin antecedentes familiares de melanoma. La mediana para la edad fue de 62 años con RIC de 56 a 74 años, la edad mínima fue de 27 años y máxima de 8 años. El 52.4% (n=11) de los pacientes con MC fueron del sexo femenino, mientras que el 47.6% (n=10) del sexo masculino. No se observó diferencia estadística entre la edad de los pacientes por la variable sexo ($p=0.876$). El MES se presentó con mayor frecuencia entre las biopsias con 47.6% (n=10), seguido de MN con 38.1% (n=8) y finalmente MAL con 14.3% (n=3). Las características histopatológicas se muestran en la (Figura 1).

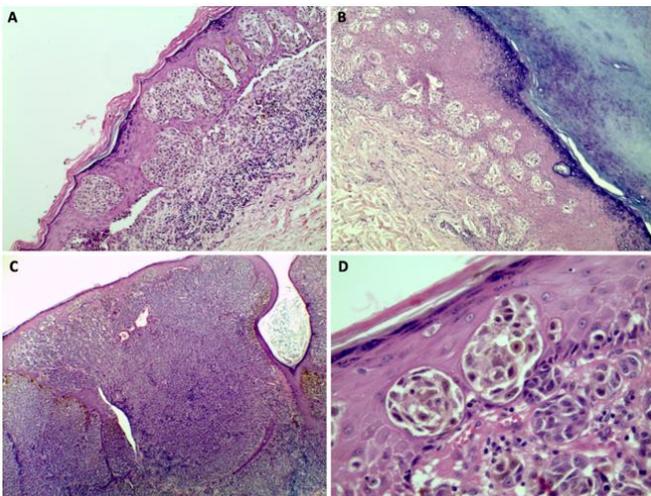


Figura 1. Tinción de HyE en biopsias de MC. Se muestran las características histopatológicas. Corte histológico de MES, 20X (A). Corte histológico de MAL, 10X (B). C y D: Corte histológico de MN, 10X (C) y 40X (D).

La concordancia entre el diagnóstico clínico para melanoma cutáneo comparado con el estándar de oro (resultado histopatológico para melanoma) fue de 31.1% (n=14), y la concordancia para el diagnóstico clínico de no melanoma comparado con el resultado histopatológico negativo para este tipo de cáncer fue de 2.2% (n=1). Mientras que la discordancia entre el diagnóstico clínico y el histopatológico para MC observado fue de 51.1% (n=23), y para no melanoma fue de 15.6% (n=7). Índice de Kappa de Cohen -0.278 (-27.8%), significancia estadística $p=0.011$. $X^2_{1gl0.05} = 6.51$, $p=0.01$ (Cuadro 1).

Cuadro 1. Frecuencia y porcentaje de pacientes con diagnóstico clínico e histopatológico de melanoma maligno.

	Diagnóstico histopatológico				Total	
	Melanoma		No Melanoma			
Diagnóstico Clínico	n	%	n	%	n	%
Melanoma	14	31.1	23	51.1	37	82.2
No Melanoma	7	15.6	1	2.2	8	17.8
Total	21	46.7	24	53.3	45	100

La frecuencia del tipo de MC a través del diagnóstico clínico para los pacientes varones se presentó en el 30% (n=3) de los casos MES, 20% (n=2) MAL y el 50% (n=5) MN. Mientras que en mujeres el 63.6% (n=7) de los casos presentaron MES, el 9.1% (n=1) MAL, y el 27.3% (n=3) MN, sin presentarse diferencia estadísticamente significativa ($p=0.302$). Por otro lado,

la frecuencia del tipo de MC a través del diagnóstico histopatológico para pacientes varones se presentó en 30% (n=3) presentó MES, 20% (n=2) MAL y el 50% (n=5) MN. En las mujeres se presentó 63.6% (n=7) de los casos para MES, el 9.1%(n=1) MAL, y el 27.3% (n=3) MN, no se observó diferencia estadística ($p=0.302$). La frecuencia de la topografía de la lesión ($p=0.587$) y fototipo en la escala de Fitzpatrick se presentan en el Cuadro 2.

Cuadro 2. Frecuencia de la topografía tumoral y fototipo para diagnósticos clínico e histopatológico

	Dx clínico n=45	Dx histopatológico n=21
Topografía de la lesión		
Cabeza y cuello	31.1 (14)	4.8 (1)
Extremidades inferiores	28.9 (13)	42.9 (9)
Extremidades superiores	13.3 (6)	14.3 (3)
Tronco (anterior o posterior)	17.8 (8)	23.8 (5)
Abdomen-pelvis/región lumbar	8.9 (4)	14.3 (3)
Fototipo (escala de Fitzpatrick)		
Tipo I	11.1 (5)	23.8 (5)
Tipo II	11.1 (5)	14.3 (3)
Tipo III	42.2 (19)	57.1 (12)
Tipo IV	31.1 (14)	4.8 (1)
Tipo V	4.4 (2)	-

n= número de pacientes

Dx= Diagnóstico

La profundidad de piel afectada por el MC fue medida por la escala de Clark. El grado I se reportó en el 42.9% (n=9), grado III el 19% (n=4), grado II en 14.3% (n=3), grado V en 14.3% (n=3), y el grado IV en 9.5%. El grosor tumoral del MC fue medida por la escala de Breslow. El índice de Breslow <1mm se reportó en 61.9% (n=13), >4mm en 23.8% (n=5), >2-4mm en

9.5% (n=2) y >1-2 mm en 4.8% (n=1). De éstos, La frecuencia del tipo de MC los varones fueron de 30% (n=3) con MES, 20% (n=2) MAL y el 50% (n=5) MN. En mujeres, el 63.6% (n=7) presentó MES, el 9.1%(n=1) MAL, y el 27.3% (n=3) MN, no se observó diferencia estadística ($p=0.302$).

Discusión

Estudios previos han encontrado una gran discordancia entre observadores en el diagnóstico histopatológico de lesiones pigmentadas. Patrawala y cols. en 2016 valoraron la discordancia de los parámetros histopatológicos en el MC de estudios previamente realizados, encontrando desacuerdos entre los informes externos e internos, que resultó en un cambio en la etapa patológica 19% de los casos, lo que resultó en un cambio en el manejo basado en las directrices de la Red Nacional Integral del Cáncer en 18% de los casos⁸.

Otro estudio realizado por Bush y colaboradores en el 2015 intentaron determinar si la relación del diagnóstico atípico a maligno y la relación del diagnóstico benigno a maligno podían identificar diferencias entre los profesionales dentro de un grupo e individualmente, en el cual concluyeron que las medidas de la relación del diagnóstico atípico a maligno y del diagnóstico benigno a maligno son indicadores potenciales de rendimiento que pueden evaluar la incertidumbre del patólogo e identificar la desorientación diagnóstica¹⁰.

En este estudio, la prevalencia del MC en relación al sexo no presenta diferencia estadísticamente significativa en nuestro estudio, ya que, de los 21 casos diagnosticados histopatológicamente de MC, 11 casos (52.4%) corresponden al sexo masculino mientras que 10 (47.6%) corresponden al sexo femenino. Rosas y cols. encontraron en su estudio realizado en un periodo de 9 años 31 casos de MC, de los cuales 18 de estos (58.06%) corresponden al sexo masculino y 13 (41.94%) al sexo femenino, siendo estos datos similares a los vistos en nuestro estudio¹¹.

En los pacientes de este estudio predominó el fototipo III con el 42.2% (n=19), lo que coincide con valores nacionales, siendo el fototipo III el más común que es más frecuente en el fototipo III y IV¹¹. Además, dichas características pudieran deberse a factores en común, como la raza, pues en pacientes colombianos el fototipo III presenta la mayor frecuencia tanto en hombre y mujeres¹². En contraste, en la población caucásica es más frecuente el fototipo I y II¹³.

En cuanto a la topografía, en el 31.1% (n=14) se presentó en cabeza y cuello, en 28.9% (n=13) se presentaron en extremidades inferiores, en tronco anterior o posterior fueron reportados en 17.8% (n=8), extremidades superiores en 13.3% (n=6) y en abdomen-pelvis o región lumbar el 8.9% (n=4), siendo distinto a lo visto en el estudio de Rosas y cols.¹¹, en donde fue más frecuente en miembro inferior en un 41.95%, seguido de la cabeza, presentándose

en un 25.80% de los casos, lo cual es similar a lo reportado en el estudio de Káram-Orantes y cols.¹³

El diagnóstico del MC es clínico e histopatológico. Para el diagnóstico clínico además de las características de las lesiones se utiliza el dermatoscopio, mientras que el diagnóstico histopatológico es considerado el estándar de oro con el que se puede medir la profundidad y el nivel de invasión. El porcentaje de concordancia del diagnóstico clínico comparado con el histopatológico no está completamente estandarizado. En este estudio se tomaron los casos de 5 años (2015 a 2019) de diagnósticos clínico e histopatológico de MC realizados en el Hospital Civil de Culiacán, siendo 45 casos a los que se consideró el diagnóstico de MC y, de los cuales, solo 21 casos resultaron con diagnóstico histopatológico de MC, obteniéndose una concordancia de 31.1% en los casos de diagnóstico clínico e histopatológico de MC y una discordancia de 51.1%. Dichos datos nos hacen tomar en cuenta que, aunque existen datos clínicos para poder sospechar o realizar el diagnóstico de MC, no existe algún método o escala con alta sensibilidad para diagnosticar MC. Además, ciertas características clínicas pueden ser similares al MC y llegar a confundir al médico, como la forma, diámetro o color.

Al evaluarse el material obtenido (laminillas y bloques de parafina), no hubo discordancia in-

terobservador con el diagnóstico histopatológico, lo cual fue distinto a lo reportado por Parawala y cols. en 2016, presentando desacuerdos entre los informes externos e internos, que resultó en un cambio en la etapa patológica 19% de los casos⁸.

De los subtipos de MC observados, el más frecuente fue el de extensión superficial con 47.6% (n=10) y el nodular con 38.1% (n=8), y acral lentiginoso 14.3% (n=3), sin ser diagnosticados por histología casos de léntigo maligno. En un estudio realizado por Káram-Orantes y cols. observaron que el subtipo de melanoma más frecuente fue el acral lentiginoso con 43% de los casos¹³, distinto a esta serie de casos, en la cual fue más común el de extensión superficial, siendo esto similar a la población caucásica como la europea^{5,14}.

La profundidad de la piel afectada, medida por la escala de Clark, en este estudio se observó más frecuente el grado I en el 42.9% (n=9), y el grosor tumoral, medido por el índice de Breslow, fue de <1mm en 61.9% (n=13). En el estudio de Rosas y cols., el grado de Clark más común fue el IV, no documentando índice de Breslow, mientras que en el estudio de Káram-Orantes y cols., la escala de Clark fue de I y el índice de Breslow más frecuente fue de <0.75 mm (clasificación antigua), similar a nuestro estudio.

^{12,13}

Conclusiones

En nuestro estudio el diagnóstico clínico de las lesiones presentó una baja concordancia en relación al estudio histopatológico. No obstante, incluir otros parámetros e incremento de tamaño de la muestra puede incrementar la relación entre ambos métodos diagnósticos.

Referencias

1. McKee PH, Calonje E, Lazar A, Brenn T. Melanoma In McKee's Pathology of the Skin: With Clinical Correlations. 1. 4th ed: Elsevier Saunders; 2012. p. 1221-67.
2. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209-49.
3. Prevención primaria y detección oportuna del melanoma cutáneo en población general en el primer nivel de atención médica. México: Secretaría de Salud; 03/11/2016.
4. Tsao H, Olazagasti JM, Cordero KM, Brewer JD, Taylor SC, Bordeaux JS, et al. Early detection of melanoma: reviewing the ABCDEs. *J Am Acad Dermatol.* 2015 Apr 1;72(4):717-23.
5. Villalobos LML, Molina VR, López GJL, Álvarez-Mon SM. Melanoma. *Medicine.* 2013;11(26):1597-607.
6. Crowson AN, Magro CM, Mihm MC. An Approach to the Clinical Diagnosis of Melanoma, Its Precursors, and Its Clinical Mimics In: John Wiley & Sons I, editor. *The Melano-*

- cytic Proliferations: A Comprehensive Textbook of Pigmented Lesions. 2nd ed. New Jersey: John Wiley & Sons, Inc.; 2014. p. 1-42.
7. Amin MB, Edge S, Greene F, Byrd DR, Brookland RK, Washington MK, et al. (Eds.). AJCC Cancer Staging Manual. 8th ed: Springer International Publishing: American Joint Commission on Cancer; 2017. p. 563-87.
 8. Patrawala S, Maley A, Greskovich C, Stuart L, Parker D, Swerlick R, et al. Discordance of histopathologic parameters in cutaneous melanoma: Clinical implications. *J Am Acad Dermatol.* 2016;74(1):75-80.
 9. Basko-Pilluska JL, Prieto VG, Reed JA, Shea CR. Clinicopathologic Correlation in Melanocytic Lesions. *Pathology of Challenging Melanocytic Neoplasms.* New York: Springer Science+Business Media; 2015. p. 180.
 10. Bush JW, Hunt EL, Fraga GR. BAM Utilizing the frequency of Benign, Atypical and Malignant diagnoses for quality improvement in the histopathologic diagnosis of melanocytic neoplasms. *J Cutan Pathol.* 2015;42:712-6.
 11. Rosas S, Baca T, Muñoz D, Muñoz F, Muñoz G. Estudio Clínico, Epidemiológico e Histopatológico de Melanoma Maligno: Serie de 31 casos. *CIMEL* 2003; 8(1): 23-27.
 12. Pozzobon FC, Acosta AE. Epidemiological profile of primary cutaneous melanoma over a 15-year period at a private skin cancer center in Colombia. *Rev Salud Publica (Bogotá).* 2018;20(2):226-31.
 13. Káram-Orantes M, Toussaint-Caire S, Domínguez-Cherit J, Veja-Memije E. Características clínicas e histopatológicas del melanoma maligno en el Hospital General “Dr. Manuel Gea González”. *Gac Méd Méx.* 2008; 144(3): 219-223.
 14. Šitum M, Buljan M, Kolić M, Vučić M. Melanoma – Clinical, Dermatoscopic, and Histopathological Morphological Characteristics. *Acta Dermatovenerol Croat.* 2014;22(1):1-12.

Eficiencia de morfina espinal vs placebo para la prevención de cefalea post punción de duramadre en pacientes sometidas a cesárea

Spinal efficiency morphine vs placebo to prevention of postdural puncture headache in patients undergoing cesarean section

Suárez-Castro Leticia María^{1*}, Aranguren-Gil María Camila¹, Flores-Castellano Daniel Osiris¹, Reyes-Padilla Diana Gabriela¹, Campos-Guzmán Karime Iizeth¹, Sánchez-Valenzuela Francisco Javier¹, Peraza-Garay Felipe de Jesús², Sandoval-Rivera Arturo Guadalupe³, Montoya-Moreno Marisol², Arce-Bojórquez Brisceyda³.

1. Residente de tercer año de la especialidad en Anestesiología de Hospital Civil de Culiacán
2. Coordinación de Investigación, Centro de Investigación y Docencia en Ciencias de la Salud.
3. Médico Adscrito al servicio de Anestesiología, Centro de Investigación y Docencia en Ciencias de la Salud-Hospital Civil de Culiacán.

***Autor de correspondencia:** Dra. Leticia Suárez Castro.
Eustaquio Buelna #91, Colonia Gabriel Leyva CP 80030, Culiacán, Sinaloa, México.
Correo: lettysuarez_1@hotmail.com

DOI <http://dx.doi.org/10.28960/revmeduas.2007-8013.v12.n2.006>

Recibido 31 de enero 2022, aceptado 18 de febrero 2022

RESUMEN

Objetivo: Determinar la eficacia del uso de morfina para prevención de cefalea postpunción de duramadre en pacientes sometidas a cesárea. **Resultados:** Las características generales de la población no presentaron diferencias estadísticamente significativas. La intensidad de cefalea en pacientes con morfina disminuyó en comparación con el grupo control.

Conclusiones: El uso de morfina intratecal profiláctica comparada con placebo en pacientes embarazadas sometidas a cesárea se asoció con una menor intensidad de la cefalea post punción accidental de duramadre, especialmente al momento del egreso hospitalario y 5 días posteriores al procedimiento.

Palabras clave: Morfina espinal, placebo, cefalea postpunción, cesárea.

ABSTRACT

Objective: To determine the efficacy of the use of morphine for the prevention of post-dura puncture headache in patients undergoing cesarean section. **Results:** The general characteristics of the population did not present statistically significant differences. Headache intensity in patients with morphine decreased compared to the control group.

Conclusions: The use of prophylactic intrathecal morphine compared with placebo in pregnant patients undergoing caesarean section was associated with a lower intensity of post-dura puncture headache, especially at the time of hospital discharge and 5 days after the procedure.

Key words: Spinal morphine, placebo, post-puncture headache, caesarean section.

INTRODUCCIÓN

La cefalea postpunción de duramadre (CPPD) es una complicación común de la anestesia neuroaxial y se define como la presencia de cefalea secundaria a la pérdida de líquido cefalorraquídeo del espacio subaracnoideo, secundario a la punción de la duramadre y, por lo tanto, de la aracnoides, ocurriendo en un 60% de las ocasiones, según las características fisiológicas

del paciente y del tipo de cirugía. La punción de duramadre no intencional se produce en el 1 a 2% de los bloqueos peridurales provocando cefalea en el 30 a 70%¹. Los pacientes en período puerperal presentan una incidencia de cefalea que varía entre 11 y 80%, por lo que se debe diagnosticar correctamente la CPPD, otros síntomas comunes en este período son privación de sueño, ingesta alimentaria irregular,

deshidratación y fluctuaciones hormonales. Para la CPPD existen factores de riesgo que se dividen en modificables (calibre de la aguja, diseño de la aguja) y no modificables (edad, sexo, embarazo, antecedentes de cefalea)². Se ha sugerido el uso de opioides (morfina) para el uso del tratamiento preventivo de CPPD, sin embargo, actualmente no existe suficiente literatura para comprobar la eficacia de la morfina como tratamiento preventivo de la CPPD, no obstante, los estudios que existen parecen prometedores en este tratamiento³.

El objetivo principal de este estudio fue determinar la eficacia del uso de morfina espinal para prevención de cefalea post punción de duramadre en pacientes post operadas de cesárea, mediante la presencia o ausencia de CPPD. Los objetivos secundarios fueron la evaluación de la presencia o ausencia de complicaciones relacionadas con la aplicación de morfina espinal como náuseas y vómitos, prurito retención urinaria, depresión respiratoria, así como la medición de la intensidad de la CPPD en caso de su aparición.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, prospectivo, comparativo, longitudinal durante el periodo de 01 de septiembre de 2020 al 01 de octubre de 2021. El estudio fue aprobado y registrado con el núm. 061 por el Comité

de Ética en Investigación del Centro de Investigación y Docencia en Ciencias de la Salud (CONBIOÉTICA-25-CEI-001-20180523). Se incluyeron pacientes derivadas a cesárea, de entre 18 y 40 años, con estado funcional de la American Society of Anesthesiologists (ASA) II y quienes durante la anestesia regional recibieron una punción accidental en la duramadre. Se excluyó a pacientes con embarazo de alto riesgo, enfermedad hipertensiva del embarazo, pacientes intubadas, con cardiopatías y neumopatías, enfermedades psiquiátricas, hipersensibilidad conocida a morfina o con antecedente de migraña. Las pacientes fueron asignadas al azar 1:1 al grupo de intervención con morfina (grupo 1) y al grupo control sin morfina (grupo 2). A las pacientes del grupo 1 se les administró 9 mg de bupivacaína hiperbárica al 0.5% + 100 mcg de morfina en espacio intratecal, mientras que a las del grupo 2 se les administraron 9 mg de bupivacaína hiperbárica + 0.1 ml de solución cloruro de sodio al 0.9%. Se eliminaron pacientes con expedientes incompletos o presencia de reacciones de hipersensibilidad a morfina durante el estudio.

Una vez captadas las pacientes se procedió a recabar la siguiente información en la hoja de recolección de datos: datos demográficos (edad, talla, peso, semanas de gestación (SDG), sensación de náuseas y prurito, presencia de vómito, retención urinaria, saturación de

oxígeno (SaO₂), tensión arterial (TA), frecuencia cardíaca (FC), presencia de alteraciones respiratorias, alteraciones hemodinámicas, presencia de cefalea post punción, la cual fue definida como una cefalea que empeora al estar sentado o parado (colocarse en una posición vertical) y que disminuye al estar en una posición horizontal, que además ocurre dentro de los primeros 5 días después de una punción lumbar, causada por la salida de líquido cefalorraquídeo a través de la grieta dural y usualmente acompañado por rigidez de cuello e hipoacusia que remite espontáneamente dentro de las primeras 2 semanas post punción, así como la intensidad de ésta en caso de presentarse posterior al procedimiento mediante valoración de escala EVA. Las variables fueron medidas al final de la cesárea, 12 horas posteriores de la cesárea y al egreso de la paciente. Se dio seguimiento telefónico dentro de los primeros 5 días para evaluar presencia o persistencia de cefalea mediante la escala EVA.

Análisis estadístico

Se utilizó una prueba T de Student para la evaluación de las variables demográficas en ambos grupos. Para la diferencia entre la presencia o ausencia de complicaciones se realizaron tablas cruzadas utilizando el método de chi cuadrada. La determinación de la intensidad de la cefalea al final de la cirugía, a las 12 horas, al egreso y en los 5 días posteriores se realizó mediante una prueba de Mann Whitney.

RESULTADOS

Se incluyeron en total 24 pacientes aleatorizadas en 12 pacientes por grupo. No se obtuvieron diferentes estadísticamente significativas entre las características demográficas de ambos grupos por lo que se concluyó que eran homogéneos. (Ver tabla 1).

Tabla 1. Características generales de la población

VARIABLE	MORFINA n= 12 (DE)	SIN	P
		MORFINA n=12 (DE)	
EDAD (años)	26.4 (± 6.5)	25.4 (± 5.6)	.690
PESO (kg)	75.7 (±9.2)	76.3 (±13.1)	.901
TALLA (m)	1.6 (0.0)	1.6 (0.0)	.282
SDG	35.5 (±1.7)	38.9 (± 1.7)	.299

n: número de pacientes, DE: Desviación estándar
SDG: semanas de gestación
Significancia estadística: p = 0.05

Todas las pacientes incluidas en el estudio cumplieron con la definición operacional de cefalea post punción de duramadre en algún grado por lo que no se observó diferencia en cuanto a la presencia o ausencia en ambos grupos.

A la evaluación de la intensidad de la cefalea post punción se observó que no existió diferencia estadísticamente significativa en ambos grupos al egreso del quirófano (p = 0.240), ni a las 12 horas posteriores a la cesárea (p = 0.116), sin embargo, si existió una diferencia marcada al egreso hospitalario (p = 0.001) y a los 5 días

posteriores a la cesárea ($p = 0.001$), presentándose una menor intensidad en el grupo de la morfina (Ver Tabla 2).

Tabla 2. Intensidad de la cefalea en pacientes con y sin morfina en el espacio subaracnoideo como profilaxis en pacientes embarazadas con punción accidental de la duramadre durante cesárea.

	MORFINA n= 12 Intensidad en EVA (DE)	SIN MOR- FINA n=12 Intensidad en EVA (DE)	<i>p</i>
CPPD final de la cesárea	1.92 (±1.08)	2.58 (±1.24)	.240
CPPD 12 horas después de la cesárea	2.83 (±1.33)	4.0 (±1.75)	.116
CPPD al egreso hospitalario	2.08 (±1.31)	5.33 (±1.07)	.001
CPPD al seguimiento telefónico a los 5 días	1.08 (±1.24)	5.33 (±2.22)	.001

n: número de pacientes, **CPPD** (Cefalea post punción de duramadre), **EVA** (Escala visual análoga de dolor) **DE** (Desviación estándar)
Estadístico U de Mann-Whitney $p=0.05$

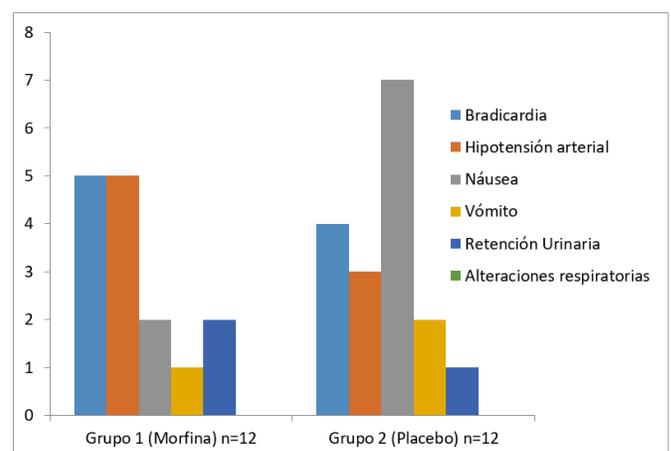
En cuanto a la presencia de efectos adversos, no se observó diferencia estadísticamente significativa al evaluar la presencia de bradicardia, hipotensión arterial, náusea, vómito o retención urinaria en ambos grupos. No se presentaron alteraciones respiratorias de ningún tipo en ninguno de los grupos (Ver Tabla 3 y figura 1).

Tabla 3. Evaluación de las complicaciones presentadas en pacientes embarazadas con y sin profilaxis con morfina en el espacio subaracnoideo posterior a la punción accidental de duramadre durante cesárea.

	MORFINA n= 12 N (%)	SIN MOR- FINA n=12 N (%)	<i>p</i>
Bradicardia (FC <50 lpm)	5 (41.7)	4 (33.7)	1
Hipotensión arterial (TA < 80/60 mmHg)	5 (41.7)	3 (25)	0.667
Náusea	2 (16.7)	7 (58.3)	.089
Vómito	1 (8.3)	2 (16.7)	1
Retención urinaria	2 (16.7)	1 (8.3)	1
Alteraciones respiratorias	0	0	1

n: número de pacientes, **FC** (Frecuencia cardiaca) **lpm** (latidos por minuto), **TA** (Tensión arterial) **mmHg** (milímetros de mercurio)
Estadístico chi cuadrada con exacta de Fisher $p= 0.05$

Figura 1. Evaluación de las complicaciones presentadas en pacientes embarazadas con y sin profilaxis con morfina en el espacio subaracnoideo posterior a la punción accidental de duramadre durante cesárea.



DISCUSIÓN

En este estudio asignado al azar se reporta la eficiencia de la morfina en el espacio subaracnoideo para la prevención de cefalea post punción accidental de duramadre en pacientes obstétricas sometidas a cesárea. Se encontró que, a pesar de que la CPPD se presentó en todas las pacientes, el uso de morfina intratecal se asoció a una menor intensidad de cefalea en la escala visual análoga al egreso hospitalario (2.08 vs 5.33, $p=0.001$) y en el seguimiento a los 5 días posteriores al procedimiento quirúrgico (1.08 vs 5.33, $p=0.001$), con una diferencia estadísticamente significativa cuando fue comparado contra el placebo.

Se considera que estos hallazgos van en relación con los datos reportados y pueden ser comparables con otras investigaciones previas en las que se postuló la eficacia de la morfina como medida profiláctica para la cefalea post punción de la duramadre⁴⁻⁸.

Un hallazgo relevante es el hecho de que en el grupo de pacientes en quienes se administró morfina la cefalea fue de menor intensidad a mayor tiempo de seguimiento, siendo en este punto donde se demostró una diferencia significativa con el grupo control. Esto puede facilitar una mejor adaptación del binomio y el manejo ambulatorio de las pacientes.

En este estudio se evaluó la manifestación de complicaciones o eventos adversos asociados

al uso de la morfina en comparación con el placebo. Presentó una tendencia a una mayor alteración en los signos vitales de las pacientes en quienes se utilizó morfina subaracnoidea, las cuales presentaron más frecuentemente bradicardia (41% vs 33%) e hipotensión (41% vs 25%), sin embargo, esto no alcanzó una diferencia estadísticamente significativa, y es aún más importante el señalar que estas alteraciones no representaron una complicación mayor, fueron de carácter transitorio y no requirieron de alguna intervención por el grupo médico, siendo por lo tanto manejadas de manera expectante. Por otra parte, las pacientes con uso de morfina presentaron mayor incidencia de retención urinaria (16% vs 8%), efecto adverso esperado y transitorio con el uso de opioides pero fue manejado sin complicaciones mayores.

La principal limitación del estudio es el tamaño reducido de muestra, sin embargo, su carácter prospectivo y asignado al azar permite establecer una base sólida sobre la cual realizar estudios con inclusión de un mayor número de pacientes, esto con la intención de validar la reproducibilidad de los datos obtenidos en este grupo de pacientes. De llevarse a cabo, habrá de considerarse la posibilidad de analizar en uno o más brazos una dosis diferente de morfina, esto con la intención de evaluar la posibilidad de mantener un efecto positivo en cuanto a la profilaxis de la cefalea y la reducción de los eventos adversos asociados al medicamento.

CONCLUSIÓN

El uso de morfina intratecal profiláctica comparada con placebo en pacientes embarazadas sometidas a cesárea se asoció con una menor intensidad de la cefalea post punción accidental de duramadre, especialmente al momento del egreso hospitalario y 5 días posteriores al procedimiento.

El uso de este medicamento no representó una mayor incidencia de complicaciones transanestésicas o en el seguimiento postoperatorio. De confirmarse estos hallazgos en estudios posteriores, se podría considerar su uso de manera rutinaria e impactar en una mejor adaptación del binomio madre hijo y en el desarrollo de un puerperio más satisfactorio.

Referencias

1. Somri M, Teszler CB, Vaida SJ, Yanovski B, Gaitini D, Tome R, et al. Postdural puncture headache: an imaging-guided management protocol. *Anesth Analg*. 2003 Jun 1;96(6):1809-12.
2. Salas SH. Cefalea post punción lumbar. *Rev Med Costa Rica Centroam*. 2016 Aug 15;73(620):443-8.
3. Peralta F, Devroe S. Any news on the postdural puncture headache front?. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*.. 2017 Mar 1;31(1):35-47.
4. Apfel CC, Saxena A, Cakmakkaya OS, Gaiser R, George E, Radke O. Prevention of postdural puncture headache after accidental dural puncture: a quantitative systematic review. *Br J Anaesth*. 2010 Aug 3;105(3):255-63.
5. Márquez IA, Ortega NS. Actualización sobre factores de riesgo para cefalea pospunción dural. *MÉD UIS*. 2015;28(3):9.
6. Brinser ME, Seng DL, Mandell GL, Waters J, Dalby PL, Lim G. Neuraxial morphine after unintentional dural puncture is not associated with reduced postdural puncture headache in obstetric patients. *J Clin Anesth*. 2019 Feb 1; 52:58-62.
7. Horlocker TT. Complications of spinal and epidural anesthesia. *Anesthesiology Clinics of North America*. 2000 Jun 1;18(2):461-85.
8. Marrón-Peña M, Mille-Loera JE. Realidades terapéuticas de la cefalea postpunción dural. *Rev Mex de Anest*. 2013;36(S1):277-82.

Lesión ampliamente expansiva en maxilar superior: Reporte de un caso de quiste odontogénico calcificante

Widely expansive lesion in the upper jaw: Report of a case of calcifying odontogenic cyst

Jorge Félix Madrigal-Vasquez¹, Félix Manuel Hernández-Alemán², Francisco Javier Merino-Ramírez³, Rosa Alicia García-Jau⁴, Cynthia Marina Urias-Barreras^{5*}

1. Cirujano Dentista, egresado de la Facultad de Odontología UAS
2. Cirujano Maxilofacial, Centro de Investigación y Docencia en Ciencias de la Salud
3. Médico Anatomopatólogo, jefe del Servicio de Anatomía Patológica del Centro de Investigación y Docencia en Ciencias de la Salud
4. Profesor Investigador de Tiempo Completo, Facultad de Odontología UAS
5. Maestra en Docencia en Ciencias de la Salud, Patóloga bucal de la Facultad de Odontología UAS, Centro de Investigación y Docencia en Ciencias de la Salud

*Autor de correspondencia: Cynthia Marina Urias Barreras

Eustaquio Buelna No. 91, Col. Gabriel Leyva, Culiacán, Sinaloa, México, CP:80030, correo electrónico cynthia.urias@uas.edu.mx

DOI <http://dx.doi.org/10.28960/revmeduas.2007-8013.v12.n2.007>

Recibido 06 de septiembre 2021, aceptado 20 de noviembre 2021

RESUMEN

El Quiste Odontogénico Calcificante (QOC) fue descrito por primera vez por Gorlin en 1962. Es una lesión poco común, afecta por igual a ambos sexos, sin predilección por maxilar superior o mandíbula, frecuentemente asociado con dientes incluidos, como otras lesiones con las que comparte características radiológicas. Clínicamente, se caracteriza por un crecimiento lento y asintomático, puede asociarse a otras lesiones, siendo la más frecuente el odontoma. Se presenta paciente femenino de 13 años de edad con aumento de volumen asintomático en el maxilar superior derecho, involucrando un canino impactado y un segundo premolar parcialmente erupcionado, con 2 años de evolución. Radiográficamente, se observó una zona radiolúcida multilocular con bordes bien definidos, de 6 cm de diámetro. Se realizó curetaje de la lesión e histopatológicamente se observó una cápsula fibrosa revestida por epitelio ameloblastomatoso con acumulaciones focales de células fantasma. La paciente no presenta recidiva a los ocho meses de seguimiento.

Palabras clave: Quiste odontogénico calcificante, Quistes odontogénicos, Maxilar

ABSTRACT

The Calcifying Odontogenic Cyst (COC) was first described by Gorlin in 1962. It is an uncommon lesion, it affects both sexes equally, without predilection for maxilla or mandible, frequently associated with included teeth, like other lesions with which it shares radiological characteristics. Clinically, it is characterized by slow and asymptomatic growth, it can be associated with other lesions, the most frequent being the odontoma. A 13-year-old female patient with an asymptomatic swelling in the right upper jaw is presented, involving an impacted canine and a partially erupted second premolar, with 2 years of evolution. Radiographically, a multilocular radiolucent area with well-defined borders, of 6 cm in diameter was observed. Curettage of the lesion was performed and histopathologically a fibrous capsule lined by ameloblastomatous epithelium with focal accumulations of ghost cells was observed. The patient has no recurrence at eight months of follow-up.

Keywords: Calcifying odontogenic cyst, Odontogenic cysts, Maxilla.

INTRODUCCIÓN

El Quiste Odontogénico Calcificante (QOC) fue descrito por primera vez por Gorlin en 1962, quien lo clasificó como una lesión quística no neoplásica^{1,2}. Es una lesión poco frecuente, representa menos del 2% de todos los quistes y tumores odontogénicos^{3,4}.

En el 2005, la Organización Mundial de la Salud (OMS) definió al QOC como un tumor quístico benigno, proveniente de epitelio odontogénico con ectomesénquima, que puede o no estar asociado a la formación de tejido duro y se renombró tumor odontogénico quístico calcificante⁵. En la 4ta edición de “Clasificaciones de

tumores de cabeza y cuello, nuevas entidades tumorales” de la OMS 2017 se clasificó de nuevo como QOC^{2,6}.

Clínicamente, el QOC se caracteriza por un aumento de volumen de lento crecimiento y asintomático, de localización central (intraósea) o menos frecuentemente periférica (extraósea)⁷. Afecta a la mandíbula y maxilar por igual y no tiene predilección por sexo ni raza, se observa más frecuentemente en la segunda década de vida^{2,7}.

Radiográficamente, puede mostrar un aspecto radiolúcido bien delimitado unilocular o multilocular, con expansión y perforación de corticales óseas, desplazamiento de los dientes y reabsorción radicular, casi la mitad de los casos están asociados a un diente no erupcionado⁷.

La asociación de QOC y odontoma ha sido publicada en el 24% de los casos, también puede asociarse a otros tumores odontogénicos como ameloblastoma, fibroodontoma ameloblástico, odontoameloblastoma, tumor odontogénico epitelial calcificante y tumor odontogénico adenomatoide³.

El QOC es una lesión odontogénica benigna, que se origina del epitelio odontogénico y es parte de un espectro de lesiones caracterizadas por la presencia de células fantasma^{8,9}. Microscópicamente, se encuentra revestido por un epitelio ameloblastomatoso que contiene acumula-

ciones focales de células fantasma, y las proliferaciones murales son ausentes o mínimamente visibles^{6,9}.

Se describen tres tipos básicos: tipo uniuquístico simple, tipo uniuquístico productor de odontomas y tipo uniuquístico productor ameloblastomatoso. El QOC ameloblastomatoso se asemeja al ameloblastoma uniuquístico excepto por las células fantasma y calcificaciones dentro del epitelio proliferativo, y ocurre solo por vía intraósea^{10,11}.

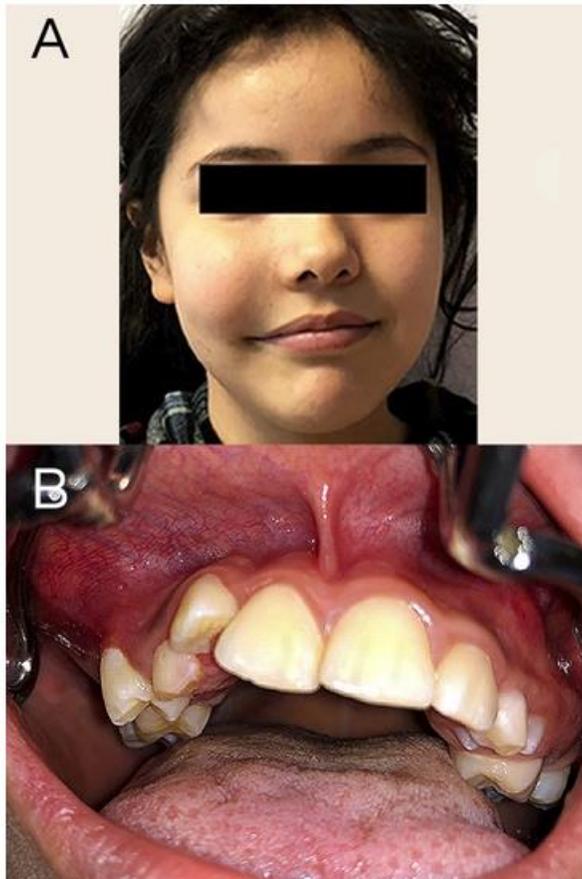
Reportamos un caso de un QOC en el maxilar superior derecho de una adolescente, presentándose como una lesión ampliamente expansiva.

Presentación del caso

Paciente femenino de 13 años de edad, sin antecedentes personales de interés, acude a consulta por un aumento de volumen asintomático en la zona del maxilar superior derecho, de dos años de evolución (Fig. 1A). En la revisión intraoral, se observó un aumento de volumen que involucraba fondo de vestíbulo, con mucosa oral intacta (Fig. 1B). La ortopantomografía reveló una zona radiolúcida multilocular, con bordes bien definidos, de aproximadamente 6 cm de diámetro, extendiéndose al seno maxilar e involucrando a un canino superior derecho (OD13) impactado (Fig. 2A); la tomografía computarizada (TC) evidenció zona hipodensa

a hueso con amplia expansión de corticales óseas (Fig. 2B). Se consideró un diagnóstico clínico-radiográfico de quiste dentígero, se procedió a la extirpación completa de la lesión, mediante curetaje, y se envió a análisis histopatológico.

Figura 1. Características clínicas. A, Extraoralmente, aumento de volumen en el tercio medio facial del lado derecho. B, Intraoralmente, se evidencia la expansión de la cortical ósea vestibular del lado derecho, con mucosa oral intacta.



Macroscópicamente, el espécimen de tejido blando multifragmentado midió: 6.4 x 5.4 x 1.5 cm (Fig. 3A). Microscópicamente, se observó una lesión de naturaleza del desarrollo, caracterizada por una cápsula de tejido conjuntivo fi-

broso denso, con zonas de hemorragia reciente, revestida por epitelio odontogénico, cuyo estrato basal se muestra columnar, tipo ameloblástico, y los estratos superiores se muestran tipo retículo estrellado, con presencia de células fantasma que se unen en grandes grupos, intraepitelialmente y también en la cápsula fibrosa, asociada a una reacción de células gigantes tipo cuerpo extraño (Fig. 3B-D). A los ocho meses de seguimiento, la paciente se encuentra libre de recidiva.

Figura 2. Características radiológicas. A, Ortopantomografía, zona radiolúcida multilocular en maxilar superior derecho, que involucra a OD13 impactado. B, TC, corte axial, zona hipodensa a hueso, localmente expansiva y destructiva.

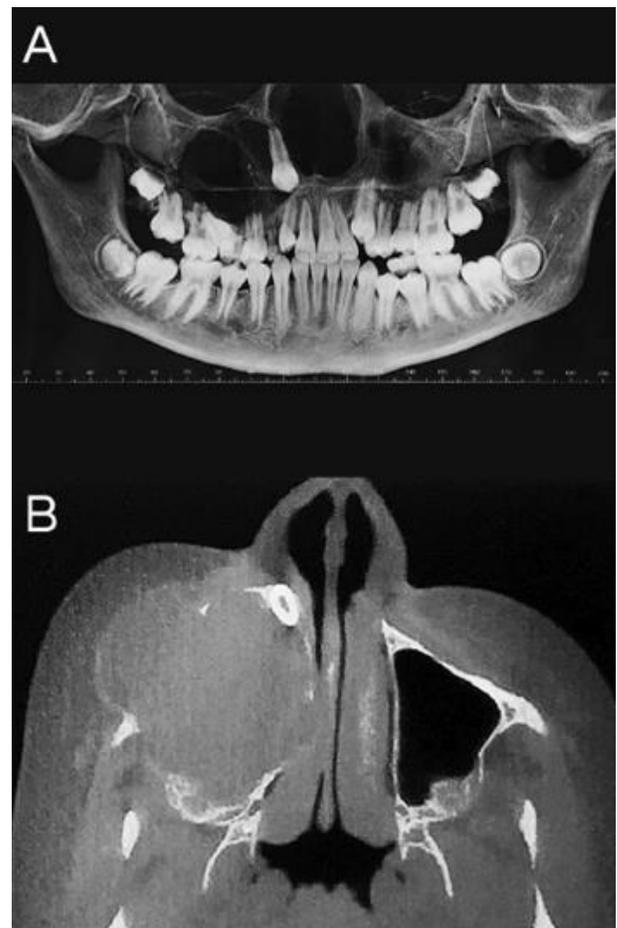
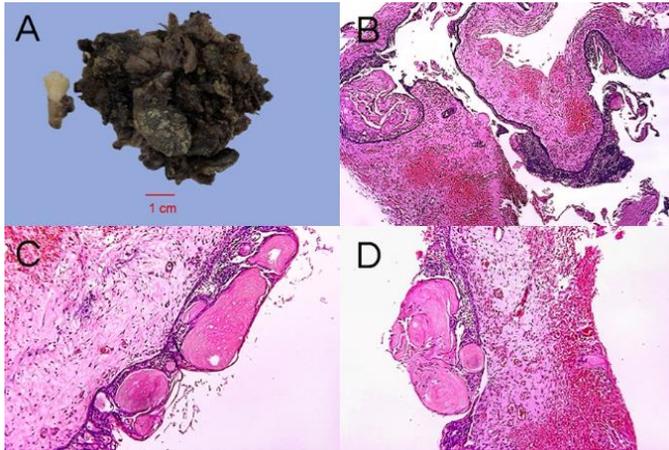


Figura 3. Características macroscópicas. A, Espécimen multifragmentado de tejido blando, incluye OD13. Características microscópicas. B, Cápsula fibrosa con hemorragia reciente, revestida por epitelio odontogénico, de grosor variable (HyE, 40X). C-D, Cápsula quística revestida por epitelio con empalizada del estrato basal, estratos superiores tipo retículo estrellado y cúmulos de células fantasma (HyE, 100X).



Discusión

Los QOC son generalmente lesiones líticas uniloculares, se presentan multiloculares únicamente en un 5% de los casos, de bordes bien definidos, siendo estas características no exclusivas para esta lesión. Cuando están asociados a un diente retenido, generalmente se localizan en la parte posterior del maxilar. La mayoría de los QOC se presentan como una lesión intraósea^{12,13}. En el presente caso, se presentó multilocular desde la zona anterior del maxilar superior derecho, involucrando un canino impactado, hasta la zona posterior.

Algunos consideran dos variantes histopatológicas: quística y neoplásica. Las lesiones quísticas tienen una pared de tejido conjuntivo cubierto por epitelio odontogénico, con células

fantasma y diferentes niveles de calcificación. El diagnóstico radiográfico diferencial puede incluir quiste dentígero y queratoquiste odontogénico. Se recomienda enucleación y curetaje^{14,15}. El caso aquí reportado se consideró quístico y se optó por curetaje y retirar el diente involucrado.

Los QOC de tipo “neoplásico” tienen un comportamiento más destructivo, conteniendo una proliferación de islas epiteliales odontogénicas, con depósitos dentinoides variables sobre el tejido conjuntivo, su tratamiento es más agresivo, como ostectomía periférica o resección segmentaria. Con riesgo de transformación maligna en casos de larga evolución y recidivantes, por lo que se recomienda el seguimiento a largo plazo^{7,8}.

El QOC es una lesión odontogénica muy poco común, con características clínicas y radiográficas no exclusivas para esta lesión, por lo que se requiere de un estudio histopatológico para emitir el diagnóstico definitivo y un seguimiento a largo plazo.

Referencias

1. Gorlin RJ, Pindborg JJ, Clausen FP, Vickers RA. The calcifying odontogenic cyst. A possible analogue of the cutaneous calcifying epithelioma of Malherbe. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1962; 15:1235-43.

2. Shah U, Patel H, Pandya H, Dewan H, Bhavsar B, Steward E. Ameloblastomatous calcifying odontogenic cyst: A rare entity. *Ann Maxillofac Surg* 2018; 8:108-15.
3. Gallana-Alvarez S, Mayorga-Jimenez F, Torres-Gómez FJ, Avellá-Vecino FJ, Salazar-Fernandez C. Calcifying odontogenic cyst associated with complex odontoma: case report and review of the literature. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2005; 10(3):243-7.
4. Swan RH, Houston GD, Moore SP. Peripheral calcifying odontogenic cyst (Gorlin cyst). *J Periodontal* 1985; 56:340-3.
5. Tarakji B, Ashok N, Alzoghaibi I, Altamimi MA, Azzeghaiby SN, Baroudi K, Nassani MZ. Malignant transformation of calcifying cystic odontogenic tumour - a review of literature. *Contemp Oncol (Pozn)*. 2015; 19(3):184-6.
6. Speight PM, Takata T. New tumour entities in the 4th edition of the World Health Organization Classification of Head and Neck tumours: odontogenic and maxillofacial bone tumours. *Virchows Arch*. 2018; 472(3):331-9.
7. Uzun T, Çinpolat E. Calcifying odontogenic cyst associated with the impacted third molar: a case report. *Pan Afr Med J*. 2019; 33:151.
8. de Moraes ATL, Soares HA, Viana Pinheiro JJ, Ribeiro Ribeiro AL. Marsupialization before enucleation as a treatment strategy for a large calcifying odontogenic cyst: Case report. *Int J Surg Case Rep*. 2020; 67:239-44.
9. Sharma B, Koshy G, Kapoor S. Calcifying odontogenic cyst with luminal and mural component (Type 1c). *Indian J Dent* 2016; 7:95-8.
10. Bhat S, Shetty SR, Babu SG, Shetty P, Ka F. A rare variant of calcifying odontogenic cyst with ameloblastoma presentation. *Stomatologija*. 2015; 17(4):131-4.
11. Nosrati K, Seyedmajidi M. Ameloblastomatous calcifying odontogenic cyst: a case report of a rare histologic variant. *Arch Iranian Med* 2009; 12: 417-20.
12. Lida S, Fukuda Y, Ueda T, Aikawa T, Arizpe J, Okura M. Calcifying odontogenic cyst: Radiologic findings in 11 cases. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*. 2006; 101(3):356-62.
13. Gamoh S, Akiyama H, Furukawa C, Matsu-shima Y, Iseki T, Wato M, Tanaka A, Morita S, Shimizutani K. Calcifying cystic odontogenic tumor accompanied by a dentigerous cyst: A case report. *Oncol Lett*. 2017; 14(5):5785-90.
14. Hsu HJ, Chen YK, Wang WC, Tseng CH. Peripheral calcifying odontogenic cyst with multinucleated giant cell formation. *J Dent Sci*. 2019; 14(2):211-2.
15. Gadipelly S, Reddy VB, Sudheer M, Kumar NV, Harsha G. Bilateral Calcifying Odontogenic Cyst: A Rare Entity. *J Maxillofac Oral Surg*. 2015; 14(3):826-31.

Inestabilidad de Microsatélites como marcador biológico para la administración de Pembrolizumab

Microsatellites instability as a biological marker for the administration of Pembrolizumab

Fernández-Galindo Martha Alejandra¹, Moreno-Ortiz José Miguel¹, Contreras-Gutiérrez José Alfredo², Martínez-Félix Jesús Israel³, Misael Guerrero-Valdez⁴, Beltrán-Ontiveros Saúl Armando^{2*}

1. Instituto de Genética Humana "Dr. Enrique Corona Rivera". Doctorado en Genética Humana. Departamento de Biología Molecular y Genómica. Centro Universitario de Ciencias de la Salud. Universidad de Guadalajara. Guadalajara, Jalisco, México.
2. Coordinación de Investigación, Centro de Investigación y Docencia en Ciencias de la Salud.
3. Médico Adscrito al servicio de anestesiología, Centro de Investigación y Docencia en Ciencias de la Salud-Hospital Civil de Culiacán.
4. Médico Adscrito al servicio de Ginecología y Obstetricia, Centro de Investigación y Docencia en Ciencias de la Salud-Hospital Civil de Culiacán.

*Autor de correspondencia: Dr. Saúl Armando Beltrán-Ontiveros

Coordinación de investigación del Centro de Investigación y Docencia en Ciencias de la Salud. UAS

Dirección: Eustaquio Buelna 91, Col. Burócrata, Código Postal: 80030 Culiacán Rosales, Sinaloa, México.

Teléfono: 667 3068465 saul.beltran@uas.edu.mx

DOI <http://dx.doi.org/10.28960/revmeduas.2007-8013.v12.n2.008>

Recibido 16 de enero 2022, aceptado 26 de marzo 2022

RESUMEN

Los microsatélites son secuencias cortas de ADN repetidas en tándem, distribuidas dentro del genoma, los cuales son propensos a errores en la replicación. El sistema Mismatch Repair (MMR), se encarga de identificar, señalar y reparar bases mal emparejadas, principalmente en secuencias repetitivas de ADN. La inactivación de cualquiera de los genes que codifican para las proteínas MMR puede provocar cambios en la longitud de los microsatélites causando un fenotipo hipermutable conocido como inestabilidad de microsatélites (MSI), vía de tumorigénesis bien establecida relacionada con la aparición, progresión y pronóstico de diversas neoplasias malignas. Debido a la gran cantidad de mutaciones somáticas, los tumores MSI tienen mayor sensibilidad a la inmunoterapia. La FDA ha aprobado un anticuerpo monoclonal como tratamiento para pacientes pediátricos y adultos con tumores sólidos MSI, el cual ha demostrado una actividad antitumoral sólida y duradera y un perfil de seguridad manejable contra varias neoplasias malignas avanzadas.

Palabras clave: Microsatélites, marcador biológico, Pembrolizumab

ABSTRACT

Microsatellites are short tandem repeating DNA sequences, distributed within the genome, that are prone to replication errors. The mismatch repair system (MMR) is responsible for identifying, signaling, and repairing mismatched bases, primarily in repetitive DNA sequences. Inactivation of any of the genes that encode MMR proteins can cause changes in the length of the microsatellites, and like a consequence a hypermutable phenotype known as microsatellite instability (MSI), a well-established tumorigenesis pathway related to the appearance, progression, and prognosis of various malignant neoplasms. Due to the large number of somatic mutations, MSI tumors are more sensitive to immunotherapy. The FDA has approved a monoclonal antibody as a treatment for pediatric and adult patients with MSI solid tumors, which has demonstrated robust and long-lasting antitumor activity and a manageable safety profile against various advanced malignancies.

Keywords: Microsatellites, biological marker, Pembrolizumab

MSI y sistema MMR

Los microsatélites son secuencias cortas de ADN repetidas en tándem, distribuidas ampliamente dentro del genoma tanto en regiones codificantes como no codificantes; su naturaleza

repetitiva los hace especialmente propensos a errores de replicación¹ que, normalmente, son reparados por el sistema de reparación de errores de apareamiento del ADN o sistema *Mismatch Repair* (MMR)^{2,3}, encargado de identificar,

señalar y reparar bases mal emparejadas, principalmente en secuencias repetitivas de ADN^{2,4,5,6}.

El sistema MMR se constituye por diversas proteínas: MLH1, MLH3, MSH2, MSH3, MSH6, PMS1, PMS2 y Exo1; responsables de la vigilancia de la replicación correcta del ADN. Estas proteínas forman complejos heterodímeros funcionales mediante combinaciones específicas que reparan el daño del ADN. Durante la replicación normal del ADN, el MMR competente detectará los errores de emparejamiento del ADN mediante los heterodímeros MSH2/MSH6 y MSH2/MSH3; es decir, estas son responsables de la detección inicial de los errores de replicación. Posteriormente, se reclutan MLH1/PMS2 para la escisión del nucleótido o fragmento que no coincida y para la re-síntesis de una nueva hebra corregida^{2,5,7}. Sin embargo, la desregulación del MMR limitará la capacidad de las células para corregir los errores que normalmente ocurren durante la replicación de secuencias repetitivas del ADN, causando un fenotipo mutante conocido como inestabilidad de microsatélites (MSI)^{8,9}.

La inactivación de cualquiera de los genes que codifican para las proteínas MMR, ya sea por variantes en la región codificante, por cambios epigenéticos (como metilación del promotor) o,

por reordenamientos cromosómicos que conducen a la pérdida de la heterocigosidad, puede provocar MSI^{5,10}.

MSI en la vía de tumorigénesis

La MSI se define como un cambio en la longitud de los microsatélites causado por la inserción o deleción de una unidad repetitiva; es una vía de tumorigénesis bien establecida, implicada en la aparición, progresión y pronóstico de diversas neoplasias malignas^{7,11}. A pesar de que el cáncer colorrectal (CCR) es la entidad oncológica relacionada por excelencia con la MSI, donde se encuentra presente en 15-20% de los casos^{12,13}, no es la única, también está presente en diversos tipos de cáncer. Recientemente se analizó la MSI en 18 tipos de cáncer, encontrando inestabilidad en 14 de ellos¹⁴, incluidos 3,8,13,15,16,17,18.

Los análisis de MSI y sus alteraciones moleculares relacionadas en cáncer son cada vez más relevantes en entornos clínicos ya que brindan información sobre las opciones terapéuticas, el pronóstico del cáncer y la evaluación del riesgo de cáncer familiar⁸. La detección de MSI se determina mediante el uso de iniciadores específicos marcados con fluorescencia y realizando una PCR multiplex. Posteriormente los fragmentos amplificados se identifican mediante electroforesis capilar^{1,8}.

Con el fin de clasificar la MSI, en 1997, el NCI propuso el uso de un panel de 5 marcadores microsatélites, conocido como panel Bethesda, el cual constaba de dos repeticiones de mononucleótidos (BAT25 y BAT26) y tres repeticiones de dinucleótidos (D5S346, D2S123 y D17S250)^{1,3,8}. El panel Bethesda, se sigue utilizando actualmente, sin embargo, tiene ciertas limitaciones como la necesidad de analizar tejido sano y tejido tumoral, ya que se tiene que comparar la longitud de cada marcador en ambos tejidos; y la utilización de marcadores dinucleótidos, que disminuyen la sensibilidad y especificidad de la prueba, ya que se ha visto que los marcadores mononucleótidos son más sensibles y específicos^{19,20}. En 2002, Suraweera *et al.*, propusieron un panel multiplex constituido por cinco marcadores mononucleotidos cuasimonómorficos (NR-21, NR-22, NR-24, BAT-25 y BAT-26), denominado panel Pentaplex, el cual es más específico y permite el análisis de MSI sin la necesidad de utilizar tejido no tumoral^{20,21,22,23,24}.

Un alto nivel de MSI (MSI-H) se asocia con aumento de la tasa de mutación³, confiriendo un estado hipermutable a las células^{1,25}. Debido a la gran cantidad de mutaciones somáticas, los tumores MSI-H expresan altos niveles de neoantígenos, lo que confiere susceptibilidad a la inmunoterapia²⁶. Diversos estudios han demostrado mejor pronóstico para los cánceres MSI-H en comparación con aquellos MSI-L o

MSS, ya que presentan mejor respuesta inmune antitumoral y mejor capacidad de inhibir el crecimiento de células tumorales; así como mayor sensibilidad a terapias con anticuerpos monoclonales^{3,7,27}.

Respuesta inmunitaria en cáncer

Las células del sistema inmunitario atacan células que producen antígenos anormales, por lo que se ha propuesto que las células T pueden reconocer y atacar mayormente células de tumores con MSI-H. Las células T juegan un papel fundamental en la respuesta inmunitaria frente a las neoplasias. Las células T tienen receptores inhibidores que se encargan de regularlas negativamente al unirse con sus ligandos específicos; son puntos de control inmunológico que mediante un mecanismo de retroalimentación negativa limita la fase efectora, la expansión clonal y la función de las células T²⁸.

La proteína 1 de muerte celular programada (PD-1), también conocida como CD279 y sus ligandos, el ligando 1 de muerte celular programada (PD-L1) y 2 (PD-L2) juegan un papel crucial en la regulación de la respuesta inmune (29,30). PD-1 es un receptor transmembranal, que funge como punto de control inmunitario modulando las respuestas inmunes^{31,32}; se une a PD-L1 y PD-L2, que también son proteínas transmembrana. PD1 se expresa principalmente en los linfocitos T (LT) CD4+ y CD8+ ac-

tivadas, linfocitos B (LB), natural killer (NK), macrófagos y células dendríticas. PD-L1 se expresa en múltiples tipos celulares, constitutivamente en LT, LB y células dendríticas. PD-L2 se restringe a macrófagos y células dendríticas (28,30).

Las células neoplásicas expresan PD-L1 y PD-L2, que al unirse con PD-1 de las células T provoca su inactivación^{28,30}, mecanismo que les permite evadir al sistema inmune. PD-1, PD-L1 y PD-L2 se expresan de forma anormal en células tumorales y en los linfocitos que se encuentran en el microambiente tumoral²⁹. La expresión de PD-1 y sus ligandos en las células tumorales desempeñan un papel en la evasión inmune, mediando la inhibición de la respuesta inmune antitumoral para permitir que los tumores crezcan sin control³³. La unión de PD-1 con PD-L1/PD-L2 induce fosforilación del dominio de inhibición tirosina del inmunorreceptor citoplasmático de PD-1 que va a reclutar la fosfatasa SHP2. Después SHP2 desfosforila el receptor de células T, lo que lleva a una reducción de la muerte de las células diana³⁰. El bloqueo de PD1 evita la interacción entre PD-1 de las células T y PD-L1 de las células tumorales, reactivando la inmunidad antitumoral mediada por células T²⁸. El bloqueo de la vía de PD-1 puede hacer que los tumores sean vulnerables a la vigilancia inmunitaria³³.

Importancia de pembrolizumab en tumores que presentan MSI-H

Pembrolizumab es un anticuerpo IgG4 kappa monoclonal humanizado²⁸ altamente selectivo²⁹, dirigido específicamente a un punto de control inmunitario, (PD-1) bloqueando directamente la interacción con sus ligandos (PD-L1 y PD-L2)³³, liberando la inhibición de la respuesta inmune mediada por esta vía, incluida la respuesta inmune antitumoral. El bloqueo de este punto de control inmunológico ha resultado en respuestas clínicas favorables en pacientes con múltiples tipos de cáncer²⁶. La FDA aprobó el uso de pembrolizumab como tratamiento para pacientes pediátricos y adultos con tumores sólidos basándose en dos características genéticas específicas: siendo una de ellas la MSI-H^{13,34,35}. Esta es la primera vez en que se aprueba un tratamiento oncológico basándose únicamente en la presencia o ausencia de un biomarcador común, en lugar del origen primario del cáncer. Actualmente está aprobado en más de 80 países para el tratamiento de tumores sólidos con inestabilidad de microsatélites o deficiencia de MMR²⁶.

El pembrolizumab ha demostrado una actividad antitumoral sólida y duradera y un perfil de seguridad manejable contra varias neoplasias malignas avanzadas^{36,37,38}. Los pacientes con tumores MSI-H que responden a pembrolizumab desarrollan una rápida expansión clonal de cé-

lulas T específicas de neoantígeno; estos clones fueron reactivos a los neoantígenos encontrados en los tumores de los pacientes, reforzando así la respuesta inmunitaria contra las células cancerosas, lo que puede desacelerar el crecimiento tumoral, disminuir el tamaño y mejorar la supervivencia libre de progresión¹⁸. Los análisis de MSI y sus alteraciones moleculares relacionadas en cánceres son cada vez más relevantes en entornos clínicos ya que brindan información sobre las opciones terapéuticas, el pronóstico del cáncer y la evaluación del riesgo de cáncer familiar⁸. Por lo tanto, MSI tiene el potencial de convertirse en un predictor clave para evaluar el grado de malignidad, la eficacia y el pronóstico de los tumores. Además, los patrones de MSI podrían proporcionar información para la implementación de nuevas estrategias de tratamiento individualizadas⁷.

Referencias

1. Yuza K, Nagahashi M, Watanabe S, Takabe K, Wakai T. Hypermutation and microsatellite instability in gastrointestinal cancers. *Oncotarget*. 2017;8(67):112103-112115. Published 2017 Dec 1. doi:10.18632/oncotarget.22783
2. De' Angelis GL, Bottarelli L, Azzoni C, De'Angelis N, Leandro G, Di Mario F, et al. Microsatellite instability in colorectal cancer. *Acta Biomed*. 2018;89(9-S):97-101. Published 2018 Dec 17. doi:10.23750/abm.v89i9-S.7960
3. Kim DG, An JY, Kim H, Shin SJ, Choi S, Seo WJ, et al. Clinical Implications of Microsatellite Instability in Early Gastric Cancer. *J Gastric Cancer*. 2019;19(4):427-437. doi:10.5230/jgc.2019.19.e38
4. Jiricny J. Postreplicative mismatch repair. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2013;5(4):a012633. Published 2013 Apr 1. doi:10.1101/cshperspect.a012633
5. Ratti M, Lampis A, Hahne JC, Passalacqua R, Valeri N. Microsatellite instability in gastric cancer: molecular bases, clinical perspectives, and new treatment approaches. *Cell Mol Life Sci*. 2018;75(22):4151-4162. doi:10.1007/s00018-018-2906-9
6. Yuza K, Nagahashi M, Watanabe S, Takabe K, Wakai T. Hypermutation and microsatellite instability in gastrointestinal cancers. *Oncotarget*. 2017;8(67):112103-112115. Published 2017 Dec 1. doi:10.18632/oncotarget.22783
7. Yang G, Zheng RY, Jin ZS. Correlations between microsatellite instability and the biological behaviour of tumours. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2019;145(12):2891-2899. doi:10.1007/s00432-019-03053-4
8. Salipante SJ, Scroggins SM, Hampel HL, Turner EH, Pritchard CC. Microsatellite instability detection by next generation sequencing. *Clin Chem*. 2014;60(9):1192-1199. doi:10.1373/clinchem.2014.223677
9. Yamamoto H, Imai K. Microsatellite instability: an update. *Arch Toxicol*. 2015;89(6):899-921. doi:10.1007/s00204-015-1474-0

10. Choi YY, Bae JM, An JY, Kwong IG, Cho I, Shin HB, et al. Is microsatellite instability a prognostic marker in gastric cancer? A systematic review with meta-analysis. *J Surg Oncol.* 2014;110(2):129-135. doi:10.1002/jso.23618
11. Smyth EC, Wotherspoon A, Peckitt C, Gonzalez D, Hulkki-Wilson S, Eltahir Z, et al. Mismatch Repair Deficiency, Microsatellite Instability, and Survival: An Exploratory Analysis of the Medical Research Council Adjuvant Gastric Infusional Chemotherapy (MAGIC) Trial. *JAMA Oncol.* 2017;3(9):1197-1203. doi:10.1001/jamaoncol.2016.6762
12. de la Chapelle A, Hampel H. Clinical relevance of microsatellite instability in colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2010;28(20):3380-3387. doi:10.1200/JCO.2009.27.0652
13. Yan L, Zhang W. Precision medicine becomes reality-tumor type-agnostic therapy. *Cancer Commun (Lond).* 2018;38(1):6. Published 2018 Mar 31. doi:10.1186/s40880-018-0274-3
14. Hause RJ, Pritchard CC, Shendure J, Salipante SJ. Classification and characterization of microsatellite instability across 18 cancer types [published correction appears in *Nat Med.* 2017 Oct 6;23(10):1241] [published correction appears in *Nat Med.* 2018 Apr 10;24(4):525]. *Nat Med.* 2016;22(11):1342-1350. doi:10.1038/nm.4191
15. Seo HM, Chang YS, Joo SH, Kim YW, Park YK, Hong SW, et al. Clinicopathologic characteristics and outcomes of gastric cancers with the MSI-H phenotype. *J Surg Oncol.* 2009;99(3):143-147. doi:10.1002/jso.21220
16. Murphy MA, Wentzensen N. Frequency of mismatch repair deficiency in ovarian cancer: a systematic review. This article is a US Government work and, as such, is in the public domain of the United States of America. *Int J Cancer.* 2011;129(8):1914-1922. doi:10.1002/ijc.25835
17. Sohn BH, Hwang JE, Jang HJ, Lee HS, Oh SC, Shim JJ, et al. Clinical Significance of Four Molecular Subtypes of Gastric Cancer Identified by The Cancer Genome Atlas Project. *Clin Cancer Res.* 2017;23(15):4441-4449. doi:10.1158/1078-0432.CCR-16-2211
18. Janjigian YY, Sanchez-Vega F, Jonsson P, Chatila WK, Hechtman JF, Ku GY, et al. Genetic Predictors of Response to Systemic Therapy in Esophagogastric Cancer. *Cancer Discov.* 2018;8(1):49-58. doi:10.1158/2159-8290.CD-17-0787
19. Agostini M, Enzo MV, Morandi L. A ten markers panel provides a more accurate and complete microsatellite instability analysis in mismatch repair-deficient colorectal tumors. *Cancer Biomark.* 2010;6(1):49-61. doi:10.3233/CBM-2009-0118
20. Haghghi MM, Javadi GR, Parivar K. Frequent MSI mononucleotide markers for diagnosis of hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2010;11(4):1033-1035
21. Suraweera N, Duval A, Reperant M. Evaluation of tumor microsatellite instability using five quasimonomorphic mononucleotide repeats and pentaplex PCR. *Gastroenterol.* 2002;123(6):1804-1811. doi:10.1053/gast.2002.37070

22. Buhard O, Suraweera N, Lectard A, Duval A, Hamelin R. Quasimonomorphic mononucleotide repeats for high-level microsatellite instability analysis. *Dis Markers*. 2004;20(4-5):251-257. doi:10.1155/2004/159347
23. Buhard O, Cattaneo F, Wong YF. Multipopulation analysis of polymorphisms in five mononucleotide repeats used to determine the microsatellite instability status of human tumors. *J Clin Oncol*. 2006;24(2):241-251. doi:10.1200/JCO.2005.02.7227
24. Goel A, Nagasaka T, Hamelin R, Boland CR. An optimized pentaplex PCR for detecting DNA mismatch repair-deficient colorectal cancers [published correction appears in *PLoS One*. 2010;5(3). doi: 10.1371/annotation/572bb6d3-0315-40b1-a6d7-ce818809b5ea]. *PLoS One*. 2010;5(2):e9393. Published 2010 Feb 24. doi:10.1371/journal.pone.0009393
25. Luchini C, Bibeau F, Ligtenberg MJL. ESMO recommendations on microsatellite instability testing for immunotherapy in cancer, and its relationship with PD-1/PD-L1 expression and tumour mutational burden: a systematic review-based approach. *Ann Oncol*. 2019;30(8):1232-1243. doi:10.1093/annonc/mdz116
26. Marcus L, Lemery SJ, Keegan P, Pazdur R. FDA Approval Summary: Pembrolizumab for the Treatment of Microsatellite Instability-High Solid Tumors. *Clin Cancer Res*. 2019;25(13):3753-3758. doi:10.1158/1078-0432.CCR-18-4070
27. Kok M, Chalabi M, Haanen J. How I treat MSI cancers with advanced disease. *ESMO Open*. 2019;4(Suppl 2):e000511. Published 2019 May 21. doi:10.1136/esmoopen-2019-000511
28. Kwok G, Yau TC, Chiu JW, Tse E, Kwong YL. Pembrolizumab (Keytruda). *Hum Vaccin Immunother*. 2016;12(11):2777-2789. doi:10.1080/21645515.2016.1199310
29. McDermott J, Jimeno A. Pembrolizumab: PD-1 inhibition as a therapeutic strategy in cancer. *Drugs Today (Barc)*. 2015;51(1):7-20. doi:10.1358/dot.2015.51.1.2250387
30. Selvajaran G. Pembrolizumab: The Nut Cracker. *Indian J Med Paediatric Oncology*. 2020;41(3):393-396. doi:10.4103/ijmpo.ijmpo_37_20
31. Gokare P, Lulla AR, El-Deiry WS. MMR-deficiency and BRCA2/EGFR/NTRK mutations. *Aging (Albany NY)*. 2017;9(8):1849-1850. doi:10.18632/aging.101275
32. Medina PJ, Adams VR. PD-1 Pathway Inhibitors: Immuno-Oncology Agents for Restoring Antitumor Immune Responses. *Pharmacotherapy*. 2016;36(3):317-334. doi:10.1002/phar.1714
33. van Vugt MJH, Stone JA, De Greef RHJMM, Snyder ES, Lipka L, Turner DC, et al. Immunogenicity of pembrolizumab in patients with advanced tumors. *J Immunother Cancer*. 2019;7(1):212. Published 2019 Aug 8. doi:10.1186/s40425-019-0663-4
34. Chang L, Chang M, Chang HM, Chang F. Microsatellite Instability: A Predictive Biomarker for Cancer Immunotherapy. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*. 2018;26(2):e15-e21. doi:10.1097/PAI.0000000000000575
35. Sidaway P. MSI-H: a truly agnostic biomarker?. *Nat Rev Clin Oncol*. 2020;17(2):68. doi:10.1038/s41571-019-0310-5

36. Freshwater T, Kondic A, Ahamadi M, Li CH, de Greef R, de Alwis D, et al. Evaluation of dosing strategy for pembrolizumab for oncology indications. *J Immunother Cancer*. 2017;5:43. Published 2017 May 16. doi:10.1186/s40425-017-0242-5
37. Goodman AM, Sokol ES, Frampton GM, Lippman SM, Kurzrock R. Microsatellite-Stable Tumors with High Mutational Burden Benefit from Immunotherapy. *Cancer Immunol Res*. 2019;7(10):1570-1573. doi:10.1158/2326-6066.CIR-19-0149
38. Duffy MJ, Crown J. Biomarkers for Predicting Response to Immunotherapy with Immune Checkpoint Inhibitors in Cancer Patients. *Clin Chem*. 2019;65(10):1228-1238. doi:10.1373/clinchem.2019.303644
39. Rüschoff J, Baretton G, Bläker. MSI testing : What's new? What should be considered?. MSI-Testung : Was ist neu? Was ist zu beachten?. *Pathologe*. 2021;42(Suppl 1):110-118. doi:10.1007/s00292-021-00948-3
40. Yamamoto H, Imai K. An updated review of microsatellite instability in the era of next-generation sequencing and precision medicine. *Semin Oncol*. 2019;46(3):261-270. doi:10.1053/j.seminoncol.2019.08.003

Incremento en la mineralización valvular aórtica en pacientes con diabetes mellitus

Increased aortic valve mineralization in diabetes mellitus patients

Andrés Ramón Paniagua-Ávila^{1*}, Martín Adrián Bolívar-Rodríguez², Carlos Fernando Corona-Sapien³

1. Médico Residente de segundo año de Cirugía General, Servicio de Cirugía General del Centro de Investigación y Docencia en Ciencias de la salud de la Universidad Autónoma de Sinaloa en el Hospital Civil de Culiacán
2. Médico Especialista en Cirugía General, Jefe de División de Cirugía del Centro de Investigación y Docencia en Ciencias de la salud de la Universidad Autónoma de Sinaloa en el Hospital Civil de Culiacán
3. Médico Especialista en Cardiología, Jefe de Servicio de Cardiología del Centro de Investigación y Docencia en Ciencias de la salud de la Universidad Autónoma de Sinaloa en el Hospital Civil de Culiacán

***Autor de correspondencia:** Andrés Ramón Paniagua-Ávila

Calle Eustaquio Buelna 91, Colonia Gabriel Leyva C.P. 80030 Culiacán, Sinaloa, México.

Teléfono: (331)2927192, Correo electrónico: pani_13_@hotmail.com

DOI <http://dx.doi.org/10.28960/revmeduas.2007-8013.v12.n2.009>

Recibido 22 de septiembre 2021, aceptado 05 de marzo 2022

RESUMEN

La estenosis aórtica y la diabetes mellitus son enfermedades crónico-degenerativas que tienen un impacto importante en la morbilidad a nivel mundial. En las últimas décadas se ha presentado mayor prevalencia de estenosis aórtica en pacientes con diabetes mellitus. El riesgo de la progresión a enfermedad grave de la estenosis aórtica aumenta en estos pacientes, condicionando a reemplazo valvular como el único tratamiento. Por lo tanto, se requiere de comprensión extensa de la patogénesis de ambas enfermedades y la relación entre estas para designar abordajes preventivos y terapéuticos. Este artículo de revisión busca la comprensión y actualización de la influencia de la diabetes mellitus en pacientes con estenosis aórtica degenerativa, así como la progresión de la enfermedad y el abordaje diagnóstico y terapéutico.

Palabras clave: Estenosis aórtica, diabetes mellitus, válvula aórtica, cardiopatía, mineralización.

ABSTRACT

Aortic stenosis and diabetes mellitus are chronic degenerative diseases that has an important worldwide impact in morbidity and mortality. In the last decade, there has been an increase in the prevalence of aortic valve stenosis in diabetic patients. The risk of severity associated with aortic stenosis increases in this patients, conditioning patients to valve replacement as the only treatment. Therefore, an extensive understanding of the pathogenesis of both diseases and the relationship between them is required to designate preventive and therapeutic approaches. This review article seeks to understand and update the influence of diabetes mellitus in patients with degenerative aortic stenosis, as well as the progression of the disease and the diagnostic and therapeutic approach

Keywords: Aortic stenosis, diabetes mellitus, aortic valve, cardiopathy, mineralization.

INTRODUCCIÓN

La estenosis aórtica (EA) por mineralización valvular, en su variante degenerativa, es la enfermedad cardiovascular de tipo valvular que requiere tratamiento quirúrgico con mayor frecuencia. El desarrollo de la EA es progresivo y comparte factores de riesgo con la aterosclerosis en sus fases tempranas. Información clínica e histológica indica que la EA, más que ser un proceso degenerativo pasivo, es una enferme-

dad activa que envuelve el depósito de lipoproteínas, inflamación crónica y en estadios más tardíos, transformación osteoblástica de las células intersticiales en asociación con depósitos de calcio en el tejido valvular, condicionando a estenosis por mineralización¹.

Actualmente está claro que la EA y la diabetes mellitus (DM) se encuentran asociados, pero la prevalencia de DM en las poblaciones con estenosis aórtica varía mucho de acuerdo a distintos grupos poblacionales. La EA se ha reportado en

cerca del 30-41% de los pacientes con DM. En el 2003, el 20% de los pacientes con EA severa eran diabéticos en comparación con los controles de la misma edad. Cuando se comparan individuos con o sin cambios en la estructura de la válvula aórtica, existen diferencias en la prevalencia de DM (3.8 y 1.3%, respectivamente), aunque los individuos con EA eran significativamente mayores y, por lo tanto, también hubo una mayor prevalencia de hipertensión arterial, obesidad, diabetes, hipercolesterolemia y enfermedades cardiovasculares en este grupo².

La válvula aórtica es una estructura vascular compuesta por tejido conectivo revestido por endocardio que conserva un flujo sanguíneo unidireccional desde el ventrículo izquierdo hacia la arteria aorta. La capacidad de la válvula para permitir el flujo anterógrado sin obstrucción depende de la movilidad y la flexibilidad de sus valvas. Esta flexibilidad es indispensable para el buen funcionamiento de la válvula. En el desarrollo de la enfermedad de la válvula aórtica mineralizada esta elasticidad se pierde, hecho que conlleva un fallo en la coaptación de la válvula propiciando una circulación anterógrada que culmina con una sobrecarga cardíaca y fallo subsecuente³.

Durante el descontrol glucémico presente en muchos pacientes con DM se desencadena una reacción inflamatoria crónica, que de no resolverse, propicia la acumulación de minerales en varios tejidos corporales, siendo uno de ellos

las válvulas cardíacas, específicamente sobre la válvula aórtica⁴.

MINERALIZACIÓN AÓRTICA EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS

ANTECEDENTES

Válvula aórtica

Para reconocer y comprender la patología de la válvula aórtica, es fundamental reconocer y comprender la anatomía normal de la válvula. Una válvula normal puede definirse razonablemente, como una estructura de tejido delgado y móvil que permite el flujo libre de sangre en una dirección y evita el reflujo de sangre en la dirección opuesta.

Anatómicamente, la válvula aórtica está ubicada entre el tracto de salida del ventrículo izquierdo y la porción tubular de la aorta. La válvula aórtica normal tiene tres valvas (también llamadas valvas), derecha, izquierda y posterior o no coronaria. Las cúspides son aproximadamente de tamaño similar; en los adultos, la cúspide promedio mide entre 25 y 26 mm de ancho. Las cúspides están separadas por comisuras. Cada cúspide tiene una base, que se fija a la pared aórtica, y un borde libre; los bordes libres se juntan o se acoplan cuando la válvula está cerrada. Hay un espacio delimitado por el borde libre de la cúspide, la base y la pared de la aorta que se conoce como el seno de Valsalva o simplemente el seno aórtico. Es de destacar que

hay una superficie redundante de la válvula entre el borde libre y la línea de cierre; En esta ubicación pueden observarse fenestraciones o defectos horizontales incidentales⁵.

Las valvas de la válvula aórtica se componen de tres capas: fibrosa, esponjosa y ventricular. La fibrosa, compuesta de colágeno denso, es el principal componente estructural de la válvula. La ventricularis, compuesta por numerosas fibras de elastina, proporciona la elasticidad de la válvula. Entre la fibrosa y la ventricular, la esponjosa, compuesta de colágeno, proteoglicanos y células mesenquimales, funciona como el "amortiguador" de la cúspide⁶.

En el lado ventricular de cada cúspide, en el medio a lo largo de la línea de cierre, hay un nódulo central conocido como nódulo de Arantius. Frondas papilares, como bigotes, pueden proyectarse de los nódulos llamados excrecencias de Lambl o bigotes de Yater. Las fenestraciones, los nódulos de Arantius y la excrecencia de Lambl pueden volverse más prominentes con la edad, pero por lo general no tienen importancia clínica. Por encima de la válvula aórtica hay una cresta cónica de la aorta denominada unión sinotubular. Vale la pena señalar que la base de las valvas aórticas izquierda y posterior están en continuidad fibrosa con la valva anterior de la válvula mitral. Patologías como la endocarditis infecciosa pueden extenderse entre las dos válvulas adyacentes a lo largo de esta estructura^{5,6}.

Diabetes mellitus

La DM tipo 2 es una enfermedad crónica degenerativa, sistémica, proinflamatoria, de causas múltiples, de carácter heterogéneo, con grados variables de predisposición hereditaria y con participación de diversos factores ambientales, que se caracteriza por hiperglucemia crónica, debido a la deficiencia en la producción o acción de la insulina, que afecta al metabolismo intermedio de los hidratos de carbono, proteínas y grasas⁷.

La diabetes no solo predispone a la EA degenerativa, sino que también puede contribuir a una progresión más rápida. En los últimos años se ha demostrado la interacción entre la DM y la progresión y gravedad de la EA, especialmente en pacientes con EA menos significativa o moderada. Sin embargo, los datos que apoyan esta hipótesis son inconsistentes y, en general, faltan datos sobre el efecto longitudinal de la diabetes en la progresión de la gravedad de la EA⁴.

En los últimos años, se ha encontrado una tendencia al aumento de incidencia en casos de DM. En México se estima un incremento de casos de DM, posicionando a esta enfermedad como la segunda causa de muerte por todas las causas, identificándose alrededor de 6.4 millones de personas adultas con DM en nuestro país tan solo en el año de 2018, aproximadamente el 10% de la población mexicana adulta⁸.

Se ha demostrado que la hiperglucemia aumenta la expresión de moléculas procalcificantes como la osteopontina, así como también aumenta la expresión de las proteínas morfogénicas osteogénicas, las cuales promueven la calcificación. La hiperglucemia también conduce a la formación de productos finales de glicación avanzada, que a su vez pueden inducir la expresión de factores de transcripción pro-osteogénicos; también se ha demostrado que el receptor para productos finales de glicación avanzada se localiza con células inflamatorias en áreas de calcificación microscópica y con células de músculo liso vascular que experimentan diferenciación osteogénica. La regulación del metabolismo óseo también es anormal en la DM 2, y los diabéticos son más propensos a ser osteopénicos, y esto puede conducir a una calcificación arterial acelerada, ya que el aumento de la resorción ósea y la menor densidad mineral ósea se asocian con un aumento de la calcificación vascular⁹.

ETIOLOGÍA

La etiología de la mineralización valvular aórtica era poco conocida hasta la actualidad en que se han descubierto varias teorías que explican el depósito de los minerales sobre el tejido conectivo valvular.

Las observaciones sobre el desarrollo de la mineralización sugieren que esto es mediado a través de células diferenciadas de tipo osteo-

blastos a partir de las células valvulares intersticiales. Se han propuesto tres etapas de desarrollo de la válvula mineralizada: durante la fase de iniciación inflamatoria, los factores pro-osteogénicos, que son liberados por los macrófagos activados, inducen la transformación de los miofibroblastos valvulares intersticiales en células similares a los osteoblastos¹⁰. Aparte de los macrófagos, las células inmunes, incluyendo las células T CD4 y CD8, y la proteína pro-inflamatoria S100A9, que es predominantemente expresada por los macrófagos activados, indican estos procesos inflamatorios. En la fase de propagación, una etapa temprana de la calcificación valvular, las condiciones pro-inflamatorias existentes promueven la formación de microcalcificación consistente en la acumulación de hidroxiapatita en una matriz ósea de colágeno y proteínas de matriz ósea, dando lugar a deposición de calcio^{10,11}. La regulación de la osteogénesis valvular ocurre a través de la activación de factores de transcripción específicos incluyendo el factor Runx2, que es también denominada CBFA1, un factor de transcripción clave asociado con la diferenciación de los osteoblastos que es necesario para la diferenciación y maduración de osteoblastos y osteocitos, así como su fosfatasa alcalina objetivo (ALP), que también sirve como un marcador temprano de la diferenciación de osteoblastos, se han incrementado en modelos de dieta con alto contenido de grasa en conejos y ratones con minera-

lización valvular. En contraste con la calcificación irreversible de la etapa tardía, las etapas más tempranas pueden ser dirigidas por terapias médicas que apuntan a la atenuación de los cambios osteogénicos y pro-inflamatorios, mientras que la etapa tardía avanzada se caracteriza por una inflamación reducida y una calcificación excesiva que progresa hasta el punto sin retorno^{12,13}.

Recientemente se encontró en los modelos del mecanismo hiperglucémico de mineralización aórtica, la naturaleza del daño valvular causado por un estado de hiperglucemia constante, el cual es principalmente propiciado por la acumulación de radicales libres, es decir, anión superóxido, que es capaz de activar una serie de vías celulares las cuales incluyen: flujo de poliol y hexosamina, productos finales de glicación avanzada (AGEs), proteína cinasa C (PKC) e Inflamación vascular mediada por factor nuclear κ B (NF- κ B). Los niveles incrementados de glucosa y otros azúcares reductores tales como galactosa y fructosa reaccionan con grupos amino de proteínas para formar bases de Schiff para producir AGE⁸. La interacción de AGEs con receptores para la producción final de glicación avanzada (RAGEs) activa PKC para la activación descendente de la señalización a través de PK activado por mitógeno p38 y factor de crecimiento transformador- β ; el cual es un fuerte estimulador de la síntesis y depósito de proteínas de matriz extracelular (MEC) por parte de fibroblastos, osteoblastos y células

endoteliales, además de aumentar la expresión de integrinas y receptores que median las interacciones celulares con proteínas de MEC, así como el factor nuclear- κ B⁴. Esto aparentemente apoya al hecho de que los diversos mecanismos de mineralización o calcificación terminan en la transformación de diferentes tipos celulares como músculo liso, neutrófilos y macrófagos en células osteoblásticas que mineralizan el tejido¹⁴.

Los mecanismos mediante los cuales la hiperglucemia induce la activación de diversas vías (Diacilglicerol, PKC y hexosamina) del metabolismo de la glucosa y la producción de estrés oxidativo, la formación de AGE, etc, también se aplican a las células endoteliales y valvulares. Impulsado por la hiperglucemia y el estrés oxidativo, la apoptosis de las células endoteliales y valvulares puede promover la permeabilidad, exponiendo las células musculares lisas cardíacas a la hiperglucemia y otros factores circulantes pro-inflamatorios conocidos para promover la calcificación como ALP y el ligando activador del receptor del factor nuclear κ B (RANKL)¹⁵. Además, la producción de factor de necrosis tumoral- α tanto de células endoteliales como de células musculares lisas induce la producción de BMP-2, un potente factor de diferenciación osteoblástica, que promueve la osteogénesis activando las vías de señalización de homólogos homeobox (Msx2) y Wnt aumentando también la mineralización del tejido valvular¹⁶.

FISIOPATOLOGÍA

La mineralización valvular aórtica es una enfermedad de un avance lento, debido a que la apertura de la válvula aórtica es de entre 3 a 4 cm², los individuos con un pequeño porcentaje de mineralización pueden permanecer sin presentar sintomatología en la mayor parte del desarrollo de la afección. La mineralización de la válvula aórtica sin un gradiente de velocidad de eyección anterógrada es una de las características de la esclerosis valvular inicial. Cuando la estenosis valvular aórtica se hace significativa hemodinámicamente, termina con la obstrucción de la eyección ventricular izquierda, lo cual condiciona un gradiente de presión durante la sístole en el cual se aumenta la presión del ventrículo izquierdo¹⁷. Esta sobrecarga ventricular lleva al desarrollo de hipertrofia concéntrica, incrementando el grosor de la pared ventricular, mecanismo compensatorio que lleva a cardiomegalia. Esta remodelación ventricular tiene la finalidad de conseguir durante un periodo más o menos prolongado un gasto cardíaco con un volumen telediastólico relativamente normal, a pesar de que se ha creado ya este gradiente de presión a través de la válvula aórtica. No obstante, a pesar de que se logra mantener el gasto cardíaco por un tiempo, las consecuencias del aumento del grosor cardíaco por cardiomegalia concéntrica resultan en un compromiso severo de la reserva coronaria, lo cual aumenta el riesgo de isquemia cardíaca e

infarto por insuficiencia en la perfusión del tejido¹⁸. A medida que progresa la EA y la hipertrofia ventricular disminuye la distensibilidad del ventrículo izquierdo, también se reduce el llenado diastólico aumentando la presión telediastólica, esto incluso aún cuando el ventrículo no ha presentado hipertrofia considerable. Esto repercute a su vez de manera retrógrada en la aurícula izquierda, cuyo trabajo es el llenado ventricular al final de la sístole auricular. El aumento en la presión ventricular conlleva una dilatación auricular la cual desencadena una pérdida de contracción auricular efectiva, consiguiendo con esto precipitar un deterioro clínico súbito en algunos pacientes¹⁹.

Así mismo, la sintomatología de los pacientes con EA y función sistólica ventricular normal no suelen presentarse hasta que el área valvular es menor a 1 cm², con un gradiente medio transvalvular mayor a 40 mmHg. Sin embargo, existe gran variabilidad entre cada paciente, pues muchos no desarrollan síntomas hasta que la estenosis valvular se hace aún más grave, y en otros en cambio el debut sintomático aparece con estenosis menos importante si coexiste insuficiencia aórtica²⁰.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los síntomas cardinales de la EA grave son: angina relacionada con el esfuerzo, insuficiencia cardíaca congestiva (tolerancia reducida al ejercicio), pre-síncope o síncope. La disnea se debe a un aumento de la presión de llenado del

ventrículo izquierdo o a la incapacidad de aumentar el gasto cardíaco con el ejercicio. En la mayoría de los pacientes, los síntomas aparecen con fracción de eyección del ventrículo izquierdo normal; sin embargo, en algunos pacientes hay una reducción en la función del miocardio sistólico y la incapacidad del ventrículo izquierdo para desarrollar presión y acortarse contra una carga (desajuste de poscarga) antes del inicio de los síntomas^{17,21}.

En consecuencia, con la disfunción del ventrículo izquierdo y las reducciones en el volumen sistólico y el gasto cardíaco, aparecen signos y síntomas de insuficiencia cardíaca congestiva. La reducción de la perfusión cerebral produce mareos y síncope y puede ser causada por vasodilatación inducida por el ejercicio con un trasfondo de gasto cardíaco fijo, disfunción de los barorreceptores, bradiarritmias o arritmias auriculares o ventriculares poco comunes. La angina relacionada con el esfuerzo es más común en pacientes con enfermedad arterial coronaria (EAC) concomitante, pero también se informa en pacientes sin EAC y, por lo tanto, tiene un valor predictivo positivo bajo para EAC subyacente. La angina puede ser causada por una mayor demanda de oxígeno del miocardio debido a la hipertrofia miocárdica, la compresión de las arterias coronarias intramiocárdicas, la reserva de flujo coronario deteriorada o la reducción del tiempo de perfusión coronaria diastólica durante la taquicardia²¹.

La muerte súbita, una consideración importante y una complicación de la EA grave, es más común en pacientes con EA sintomática, pero puede ocurrir sin síntomas previos a una tasa de 1% por año. Los pacientes con EA moderada pueden presentar síntomas similares, pero se deben considerar cuidadosamente otras etiologías de estos síntomas antes de atribuirlos a EA²². Por ejemplo, la disnea puede ser un síntoma de pérdida de condición física, miocardiopatía, enfermedad pulmonar crónica, anemia, insuficiencia renal o enfermedad coronaria coexistente. De manera similar, la angina de pecho puede ser una manifestación de EAC; las arritmias y el bloqueo cardíaco en los ancianos pueden provocar pre-síncope y síncope. Sin embargo, una vez que se establece firmemente el diagnóstico de EA grave, se debe prestar especial atención a los síntomas cardíacos incluso leves porque el inicio de los síntomas se asocia con una supervivencia promedio sin reemplazo valvular de solo 2 a 3 años y existe un mayor riesgo de muerte súbita²³.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de EA calcificada generalmente se sospecha si se detecta un soplo cardíaco de eyección sistólica; sin embargo, la evaluación clínicamente importante es, generalmente, si la EA es grave. La severidad de la EA se evalúa mediante evidencia de evaluación clínica, ecocardiografía, estudios Doppler y cateterismo cardíaco.

Evaluación física

En pacientes de 60 años o mayores, muchos de los signos clínicos de EA, como el sonido de galope S4 y el parvo y pulsos tardíos son menos útiles para el diagnóstico debido a hallazgos asociados como hipertensión y rigidez arterial, que son comunes para este grupo de edad²⁴. Los tres signos que son más útiles en el diagnóstico de la EA severa son: soplo sistólico de pico tardío, causado por la apertura lenta de la válvula aórtica estenótica y que está completamente abierta en la sístole tardía; componente aórtico del segundo sonido cardíaco (A2) que aparece más tarde en la sístole, lo que da como resultado un único segundo sonido cardíaco o una división paradójica de S2 (esto puede ser muy suave y no oírse en absoluto); y un típico soplo de "arrullo" que, aunque no es común, es altamente específico (como dato curioso, este soplo es notablemente similar al canto de una golondrina y se describe como un sonido "musical" o tipo "gaviota"). La mejor y más fácil prueba es la ecocardiografía para buscar mineralización valvular aórtica, ya que todos los pacientes con EA severa generalmente presentan mineralización valvular aórtica²⁴.

Estudios de gabinete

La prueba principal para las decisiones de diagnóstico y manejo en pacientes con EA es la ecocardiografía. Un ecocardiograma transtorácico delinea la anatomía de la válvula aórtica (número de valvas, extensión de la calcificación,

excursión de la valva), evalúa la función hemodinámica de la válvula para confirmar la gravedad, sus consecuencias sobre la función del ventrículo izquierdo, hipertensión pulmonar, valvulopatía concomitante y dilatación de la raíz ascendente. La ecocardiografía transtorácica está indicada en pacientes con signos o síntomas de EA o una válvula aórtica bicúspide para el diagnóstico preciso de la causa, la gravedad hemodinámica, el tamaño del ventrículo izquierdo y la función sistólica y para determinar el pronóstico y el momento de la intervención valvular. La ecocardiografía de estrés con dosis bajas de dobutamina es apropiada para pacientes con EA de bajo gradiente. La EA grave en la prueba de esfuerzo con dobutamina en dosis bajas se define como una velocidad máxima de ≥ 4.0 m/seg, con un área de la válvula de ≤ 1.0 cm² en cualquier punto durante la prueba. A menudo se dice que los pacientes cuyo volumen sistólico no aumenta en un 20% o más con la infusión de dobutamina en dosis bajas tienen una "falta de reserva contráctil" o "falta de reserva de flujo". Estos pacientes parecen tener un riesgo particularmente alto de mortalidad operatoria si se intenta el desplazamiento de la válvula aórtica²⁵.

Se recomienda el cateterismo cardíaco cuando hay discordancia entre las evaluaciones clínicas y ecocardiográficas, cuando los datos no invasivos no son diagnósticos o cuando es necesario obtener una angiografía coronaria como

parte de la evaluación o el tratamiento. La angiografía coronaria está indicada antes de la intervención valvular en pacientes con síntomas de angina, evidencia objetiva de isquemia, disminución de la función sistólica del ventrículo izquierdo, antecedentes de enfermedad coronaria o factores de riesgo coronario²⁶.

La resonancia magnética cardiaca puede evaluar la anatomía de la válvula y las características del flujo a través de la válvula estenótica, calcular el área de la válvula y estimar la función ventricular izquierda y la gravedad de la insuficiencia aórtica concomitante. Esta técnica ha obtenido resultados muy favorecedores, sin embargo, su disponibilidad es aún limitada. La tomografía computarizada cardiaca es útil para la cuantificación de la calcificación valvular. Una puntuación de calcio de menos de 700 unidades de Agatston (UA) excluye la EA grave con un alto valor predictivo negativo, y una puntuación de más de 2000 UA sugiere EA grave. Estos valores de UA presentan una sensibilidad del 80%, una especificidad del 87%, un valor predictivo negativo del 88% y un valor predictivo positivo del 70% para la EA grave frente a la EA no grave. La tomografía computarizada también es útil en la evaluación de pacientes sometidos a implante transcáteter de prótesis aórtica para medir el área del anillo, la circunferencia del anillo y la distancia entre el anillo y el ostial coronario²⁷.

TRATAMIENTO

El tratamiento para los pacientes que presentan estenosis valvular aórtica de un grado clínico significativo se divide en tratamiento quirúrgico y tratamiento médico conservador.

Tratamiento quirúrgico

El tratamiento quirúrgico más convencionalmente utilizado es el reemplazo valvular aórtico por una válvula mecánica o una válvula de tejido porcino. Actualmente es un procedimiento aceptado y realizado con frecuencia en pacientes con estenosis aórtica grave con sintomatología marcada sin restricción de edad con las siguientes indicaciones: estenosis aórtica grave que requiera una cirugía arterial aórtica o de alguna otra válvula; estenosis grave en los que se requiera un bypass coronario; y estenosis aórtica grave y disfunción sistólica del ventrículo izquierdo^{28,29}.

Tratamiento médico conservador

De acuerdo con las posibles causas que influyen en el desarrollo de la mineralización valvular aórtica, la fisiopatología de la enfermedad y el impacto de comorbilidades es posible deducir que algunos medicamentos que intervienen modulando negativamente la inflamación o las vías de diferenciación osteoblástica podrían ayudar a detener la progresión de la enfermedad y retrasar la aparición de estenosis o sintomatología relacionada³⁰.

Medicamentos

Estatinas: Debido a la relación estrecha entre el aumento de colesterol con el desarrollo de EA por mineralización, así como un estado inflamatorio crónico causado por la DM descontrolada, se ha observado que las estatinas pueden disminuir la progresión de la mineralización valvular y vascular, sin embargo, los mecanismos por los que esto sucede aún no están bien estudiados y su uso se reserva en pacientes con hipercolesterolemia y estenosis valvular³¹.

Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA):

El receptor de angiotensina I y principalmente la enzima convertidora de angiotensina (ECA) forman parte de la patogenia de la mineralización de la válvula aórtica, al producir alteraciones en el sistema renina-angiotensina-aldosterona. Recientemente se ha demostrado que la angiotensina II promueve un microambiente pro-inflamatorio, pro-trombótico y pro-calcificante por distintos mecanismos que no se encuentran en pacientes sanos.

Entre las múltiples acciones de la angiotensina II que intervienen en la patogenia de la mineralización están: la generación de un estado pro-inflamatorio, el incremento de la expresión del factor quimiotáctico de los monocitos, la disminución de la eficacia de la vía intrínseca fibrinolítica, la reducción de la síntesis del inhibidor del activador del plasminógeno, el estímulo de la

síntesis de proteoglicanos por parte de los fibroblastos, el aumento del estrés oxidativo y el acúmulo de colesterol en los macrófagos³⁰.

Al encontrarse en las lesiones de la estenosis valvular aórtica por mineralización un aumento en la concentración de angiotensina II, se tienen como sus potenciales causas: el depósito de sustancias pro-calcificantes por medio de los macrófagos, las lipoproteínas de baja densidad (LDL) y las células cebadas, mediante sus gránulos que contienen cimasa, los cuales participan en la formación de angiotensina II. Aunque no se tiene claro si la ECA ingresa del núcleo de la lesión aórtica mediante sus macrófagos o si provienen del transporte de las LDL liberadas directamente a las lesiones, el encontrar una correlación muy estrecha entre el contenido de LDL plasmático de Apo B y ECA, apoya este mecanismo.

Cuando existen lesiones en la válvula aórtica por mineralización, se encuentra una desregulación en la expresión de receptores para la angiotensina I en los fibroblastos. En condiciones normales son las células musculares lisas de las válvulas las que expresan con mayor cantidad estos receptores. Esta condición establece una diferencia con la aterosclerosis, debido a que mientras la angiotensina II puede afectar las células musculares lisas normales, los fibroblastos existentes en las lesiones de las válvulas de la EA por mineralización protegen contra la acción de la angiotensina II, cuando menos

en fases tempranas de la lesión cuando expresan receptores de angiotensina I. Es por lo que se ha visto una mejoría en cuanto la disminución de la progresión de la calcificación y la esclerosis aórtica, con la administración de IECA, sin embargo, no existe una reducción de calcio en las lesiones aórticas³².

PRONÓSTICO

El pronóstico de los pacientes postoperados de reemplazo valvular aórtico depende en gran medida de su edad, gravedad de la estenosis, comorbilidades, así como de la situación cardiológica previa a la cirugía.

Además de los modificadores mencionados anteriormente existen algunos otros factores de mal pronóstico como lo son: edad avanzada (mayores de 65 años), presencia de 2 o más comorbilidades, daño miocárdico irreversible, hipertrofia severa del ventrículo izquierdo, presencia de arritmia ventricular, enfermedad coronaria sin tratamiento adecuado y EA severa³³.

La expectativa de vida de pacientes mayores de 65 años que han sido sometidos a una cirugía de reemplazo valvular es de alrededor de 7 a 8 años, siendo las causas de muerte más frecuentes: infarto agudo de miocardio, accidente vascular cerebral, cáncer y falla pulmonar³⁴.

Habiendo analizado el panorama completo, observando los resultados de una intervención quirúrgica en una etapa temprana de la enfermedad y considerando que el resultado de las

opciones no quirúrgicas es muy pobre, el reemplazo valvular aórtico es el tratamiento más eficaz para todos los grupos de edad para la EA. Entendiendo que la cirugía no debe negarse para adultos mayores solo influido por el factor de la vejez, ya que el reemplazo valvular aórtico convencional proporciona una excelente calidad de vida y mejora la esperanza de vida en pacientes jóvenes y adultos mayores. Así mismo, la implantación de la válvula percutánea debe considerarse en los casos de pacientes no operables o de alto riesgo, sin embargo, hasta la fecha, la cirugía a corazón abierto sigue siendo el tratamiento de elección para la EA en la gran mayoría de los pacientes³⁵.

Referencias

1. Mourino-Alvarez L, Corbacho-Alonso N, Sastre-Oliva T, Corros-Vicente C, Solis, J, Tejerina T, et al. Diabetes Mellitus and Its Implications in Aortic Stenosis Patients. *Int J Mol Sci.* 2021;22(12):6212.
2. Stritzke J, Linsel-Nitschke P, Markus MR, Mayer B, Lieb W, Luchner A, et al. Association between degenerative aortic valve disease and long-term exposure to cardiovascular risk factors: Results of the longitudinal population-based KORA/MONICA survey. *Eur Heart J.* 2009;30(16):2044-53.
3. Rajamannan NM, Bonow RO, Rahimtoola SH. Calcific aortic stenosis: an update. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med.* 2007;4(5):254-62.

4. Banovic M, Athithan L, McCann GP. Aortic stenosis and diabetes mellitus: An ominous combination. *Diab Vasc Dis Res.* 2019;16(4):310-23.
5. Tango AM, Salmonsmith J, Ducci A, Burriesci G. Validation and Extension of a Fluid–Structure Interaction Model of the Healthy Aortic Valve. *Cardiovasc Eng Technol.* 2018;9(4):739-51.
6. De Paulis R, Salica A. Surgical anatomy of the aortic valve and root-implications for valve repair. *Ann Cardiothorac Surg.* 2019;8(3):313-21.
7. Rojas-Martínez R, Basto-Abreu A, Aguilar-Salinas CA, Zárate-Rojas E, Villalpando S, Barrientos-Gutiérrez T. Prevalencia de diabetes por diagnóstico médico previo en México. *Salud Publica Mex.* 2018;60(3):224-32.
8. Kopytek M, Ząbczyk M, Mazur P, Undas A, Natorka J. Accumulation of advanced glycation end products (AGEs) is associated with the severity of aortic stenosis in patients with concomitant type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol.* 2020;19(1):92.
9. Larsson SC, Wallin A, Håkansson N, Ståckelberg O, Bäck M, Wolk A. Type 1 and type 2 diabetes mellitus and incidence of seven cardiovascular diseases. *Int J Cardiol.* 2018;262:66-70
10. Dutta P, Lincoln J. Calcific Aortic Valve Disease: a Developmental Biology Perspective. *Curr Cardiol Rep.* 2018;20(4):21.
11. Mathieu P, Boulanger MC. Basic mechanisms of calcific aortic valve disease. *Can J Cardiol.* 2014;30(9):982-93.
12. Fernandez-Tresguerres Hernandez-Gil I, Alobera Gracia MA, Del Canto Pingarrón M, Blanco Jerez L. Bases fisiológicas de la regeneración ósea II. El proceso de remodelado. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2006;11(2):92-8.
13. Bertazzo S, Gentleman E. Aortic valve calcification: A bone of contention. *Eur Heart J.* 2017;38(16):1189-93.
14. Testuz A, Nguyen V, Mathieu T, Kerneis C., Arangalage, D, Kubota N. et al. Influence of metabolic syndrome and diabetes on progression of calcific aortic valve stenosis. *Int J Cardiol.* 2017;244:248-53.
15. Zheng KH, Tsimikas S, Pawade T, Kroon J, Jenkins WSA, Doris MK, et al. Lipoprotein(a) and Oxidized Phospholipids Promote Valve Calcification in Patients With Aortic Stenosis. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73(17):2150-62.
16. Carrion K, Dyo J, Patel V, Sasik R, Mohamed SA, Hardiman G, et al. The long non-coding HOTAIR is modulated by cyclic stretch and WNT/ β -CATENIN in human aortic valve cells and is a novel repressor of calcification genes. *PLoS One.* 2014;9(5):e96577.
17. Coffey S, Cox B, Williams MJ. The prevalence, incidence, progression, and risks of aortic valve sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2014 Jul 1;63(25 Pt A):2852-61.
18. Lindman BR, Clavel MA, Mathieu P, Jung B, Lancellotti P, Otto CM, et al. Calcific aortic stenosis. *Nat Rev Dis Primers.* 2016;2:16006.

19. Rogers MA, Aikawa E. Cardiovascular calcification: artificial intelligence and big data accelerate mechanistic discovery. *Nat Rev Cardiol.* 2019;16(5):261-74.
20. Thaden JJ, Nkomo VT, Enriquez-Sarano M. The Global Burden of Aortic Stenosis. *Prog Cardiovasc Dis.* 2014;56(6):565-71.
21. Singh A, Chan DCS, Greenwood JP, Dawson DK, Sonecki P, Hogrefe K, et al. Symptom Onset in Aortic Stenosis: Relation to Sex Differences in Left Ventricular Remodeling. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2019;12(1):96-105.
22. Vollema EM, Sugimoto T, Shen M, Tastet L, Ng ACT, Abou R, et al. Association of Left Ventricular Global Longitudinal Strain With Asymptomatic Severe Aortic Stenosis: Natural Course and Prognostic Value. *JAMA Cardiol.* 2018;•(9):839-47.
23. Zheng KH, Tzolos E, Dweck MR. Pathophysiology of Aortic Stenosis and Future Perspectives for Medical Therapy. *Cardiol Clin.* 2020;38(1):1-12.
24. Jander N, Minners J, Holme I, Gerdtts E, Boman K, Brudi P, et al. Outcome of Patients With Low-Gradient “Severe” Aortic Stenosis and Preserved Ejection Fraction. *Circulation.* 2011;123(8):887-95.
25. White B, Wessel S, Zheng W, Gonzalez D, Sovari A, Konda S, et al. Quantitative analysis of spectral Doppler clicks in assessment of aortic stenosis. *Echocardiography.* 2019;36(12):2158-66.
26. Joseph J, Naqvi SY, Giri J, Goldberg S. Aortic Stenosis: Pathophysiology, Diagnosis, and Therapy. *Am J Med.* 2017;130(3):253-63.
27. Langanay T, Rouzé S, Tomasi J, Aymami M, Rehman SM, Anselmi A, et al. Conventional aortic valve replacement in 2005 elderly patients: A 32-year experience. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2018;54(3):446-52.
28. Otto CM, Nishimura RA, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP 3rd, Gentile F, et al. 2020 ACC/AHA Guideline for the Management of Patients with Valvular Heart Disease: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation.* 2021;143(5):e35-e71.
29. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP 3rd, Guyton RA, et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: Executive summary: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation.* 2014;129(23):2440-92.
30. Kang DH, Park SJ, Lee SA, Lee S, Kim DH, Kim HK, et al. Early Surgery or Conservative Care for Asymptomatic Aortic Stenosis. *N Engl J Med.* 2020;382(2):111-9.
31. Mathieu P, Boulanger MC, Bouchareb R. Molecular biology of calcific aortic valve disease: towards new pharmacological therapies. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2014;12(7):851-62.

32. Sen J, Chung E, Neil C, Marwick T. Antihypertensive therapies in moderate or severe aortic stenosis: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2020;10:e036960.
33. Kodali SK, Williams MR, Smith CR, Svensson LG, Webb JG, Makkar RR, et al. Two-Year Outcomes after Transcatheter or Surgical Aortic-Valve Replacement. *N Engl J Med*. 2012;366(18):1686-95.
34. Makkar RR, Thourani VH, Mack MJ, Kodali SK, Kapadia S, Webb JG, et al. Five-Year Outcomes of Transcatheter or Surgical Aortic-Valve Replacement. *N Engl J Med*. 2020;382(9):799-809.
35. Wernly B, Zappe AK, Unbehaun A, Sinning JM, Jung C, Kim WK, et al. Transcatheter valve-in-valve implantation (VinV-TAVR) for failed surgical aortic bioprosthetic valves. *Clin Res Cardiol*. 2019;108(1):83-92.

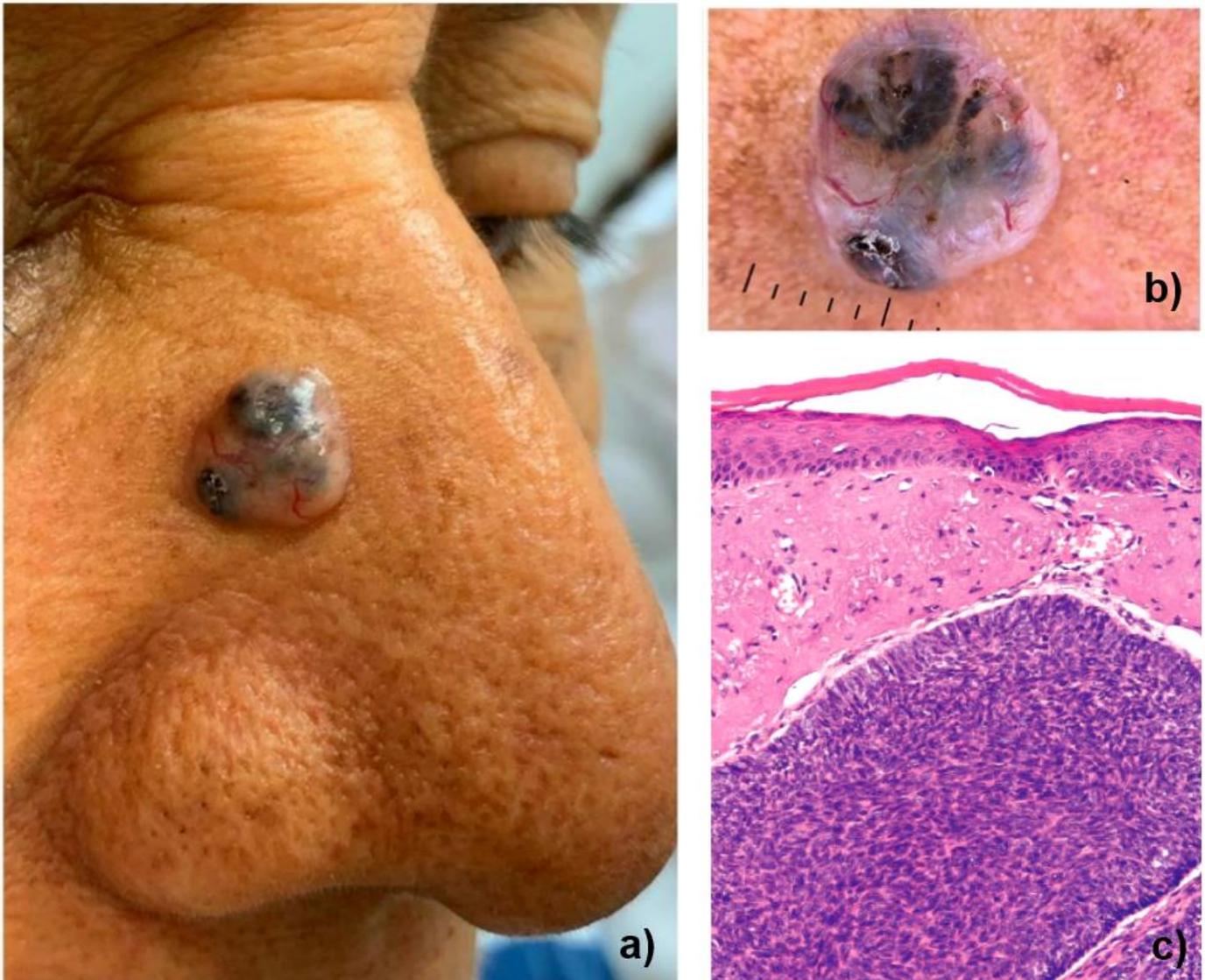
Carcinoma basocelular

Muñoz-Estrada Víctor Fernando¹, Ylé-Arámbaro Eloiza Lizeth¹, Cázares-Coss y León Vanesa Yoaly¹

1. Servicio de Dermatología y Micología, Centro de Investigación y Docencia en Ciencias de la Salud, UAS.

DOI <http://dx.doi.org/10.28960/revmeduas.2007-8013.v12.n2.010>

El carcinoma basocelular (CBC) es el cáncer más frecuente en seres humanos a nivel mundial. Afecta igualmente a mujeres que a hombres, y a todas las razas humanas. Afecta más a mayores de 50 años con piel blanca y ojos claros, siendo la exposición solar intensa y prolongada el principal factor predisponente. Sin embargo, hay un aumento en la incidencia con un inicio a edad más temprana (antes de los 40 años) y en personas morenas.



Mujer de 58 años con una neoformación exofítica de aspecto nodular con telangiectasias localizada en pared lateral de nariz de 3 años de evolución (figura a). La principal forma de presentación clínica es la nodular, aunque existen otras como: superficial, morfeiforme y pigmentado. El diagnóstico se realiza con base en las características clínicas, dermatoscópicas y se confirma por histopatología. A la dermatoscopia se observan nidos ovoides de pigmento azul-gris, vasos arboriformes y ulceración (Figura b). Histopatológicamente los hallazgos característicos son presencia de cordones de células basaloides los cuales emergen de epidermis e infiltran dermis, con disposición en empalizada en la periferia¹ (Figura c). El riesgo de metástasis del CBC es bajo (<1%), pero causan destrucción local. El tratamiento de elección es la escisión quirúrgica con márgenes libres de tumor. Se debe dar seguimiento al menos una vez al año para valorar recurrencia o aparición de nuevas lesiones. La prevención se centra en la educación del paciente sobre medidas de protección solar y autoexploración de la piel.^{2,3}

REFERENCIAS

1. Carlonje E, Brenn T, Lazar A. McKee's pathology of the skin with clinical correlations. 4th edition. USA:Elsevier,2012.
2. Work Group et al. "Guidelines of care for the management of basal cell carcinoma." Journal of the American Academy of Dermatology vol. 78,3 (2018): 540-559.
3. NCCN guidelines Basal Cell Skin Cancer Version 1.2022 [Internet]. National Comprehensive Cancer Network. 2022 [citado el 12 de abril de 2022]. Disponible en: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1416>.

Información e instrucciones para los Autores

La REVMEDUAS es el Órgano oficial de la Universidad Autónoma de Sinaloa y publica las siguientes secciones: Editorial, trabajos originales e inéditos, casos clínicos y artículos de revisión de interés, previamente aprobados por su Comité Editorial.

Está dirigida a estudiantes y profesionales del área de la Salud que se encuentren interesados en actualizar sus conocimientos. Sus espacios están abiertos a todos los miembros de la comunidad médica del país y del extranjero que tengan interés en dar a conocer los resultados de sus trabajos de investigación relacionados con el área de la salud, cumpliendo con las políticas editoriales establecidas por su comité editorial. Todo esto con el firme propósito de contribuir a la difusión de conocimiento relevante y actualizado en las diferentes áreas del quehacer médico que contribuyan a la mejora de la salud local, regional, nacional y mundial.

La REVMEDUAS se publica trimestralmente y recibe manuscritos para ser revisados por el comité editorial, los cuales deben venir acompañado por una carta de cesión de derechos de autor. Los trabajos enviados a la REVMEDUAS serán sometidos a una revisión por pares, la cual estará constituida por dos revisores externos expertos en el tema, quienes emitirán un dictamen que podrá ser: Aceptado para publicación, Aceptado con cambios menores, Aceptado con cambios mayores o Rechazado. Los manuscritos aceptados no podrán ser publicados parcial o totalmente en otras revistas sin el consentimiento por escrito de los editores de la revista.

Todos los trabajos enviados a la REVMEDUAS se ajustarán a los lineamientos editoriales establecidos por su comité y de no ser así, la revista se reserva el derecho de ajustar el manuscrito a su estilo editorial y corregir los errores de ortografía y sintaxis.

Preparación del manuscrito

El escrito se deberá escribir en programa Microsoft Word con letra Arial No. 12 a doble espacio, con márgenes izquierdo y derecho de 2.5 cm. La Extensión final del escrito, en el caso de los artículos originales, no deberá de exceder las 20 cuartillas, mas cuadros y figuras incluyendo las referencias, las cuales se deben numerar en orden progresivo en el margen inferior derecho con cada sección iniciando en hoja por separado (Título, Resumen en español, Resumen en inglés, Introducción, material y métodos, Resultados, Discusión y referencias). Los cuadros y figuras deben ir en hojas separadas (una por hoja). Los casos clínicos no deberán tener una extensión mayor de 10 cuartillas y los artículos de revisión no mayor a 25 cuartillas. El manuscrito debe ser enviado en un formato impreso con dos copias y en formato electrónico (Cd o memoria USB).

I. Editorial

Está a cargo de los editores de la revista y podrá ser escrito por ellos o bien por algún otro médico no relacionado con la revista, previa invitación por el comité editorial, donde se reflexione sobre tópicos de interés relacionados con la educación médica, problemas de salud de la población y/o avances en el campo de las ciencias médicas.

II. Artículos originales

Para su publicación, los trabajos originales son seleccionados con base a su calidad, relevancia y aporte científico así como en su presentación. Los apartados que debe incluir un manuscrito son:

Hoja frontal

Los artículos originales deberán contener en la primera página:

1. El título conciso e informativo de trabajo que exprese los objetivos de la investigación y de ser posible el diseño metodológico (máximo dos renglones sin abreviaturas).
Deberá estar escrito en mayúscula la primera letra y el resto en minúsculas (Ejem: Embarazo en adolescentes y no adolescentes: Resultados obstétricos y perinatales.)
2. Nombre y apellido(s) de cada autor.
3. Grados y departamentos institucionales en los cuales se realizó el trabajo.
4. Nombre y dirección del autor a quien se solicitarán los reimpresos y se enviará la correspondencia.
5. Cuando sea necesario, mencionar las fuentes del financiamiento de la investigación.
6. Un título corto de no más de 45 caracteres (contando espacios y letras).

Resumen en Español

Se presentará en un máximo de 250 palabras, y deberá estar estructurado de la siguiente manera: **Objetivo** (indicará el propósito de la investigación), **Material y métodos** (se establecerá el diseño metodológico y los procedimientos básicos como selección de la muestra, los métodos analíticos y observacionales); **Resultados** (los principales hallazgos

con datos concretos y en lo posible su significancia estadística), **Conclusiones** (lo más relevante y original que aporta el trabajo de investigación).

Palabras clave: Al final se anotarán 3 a 5 palabras clave que describan el trabajo, para facilitar la inclusión en índices internacionales. Se recomienda emplear los términos del Medical Subject Headings del Index Medicus más reciente.

Resumen en Inglés.

Será escrito en un máximo de 250 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, a fin de garantizar la calidad del mismo.

Introducción.

Deberá incluir los antecedentes, el planteamiento del problema y el objetivo del estudio en una redacción libre y continua debidamente sustentada en la bibliografía, la cual se debe ir refiriendo con números arábigos de manera progresiva conforme se van citando en el artículo. Este apartado es el que le da sustento al trabajo de investigación que se presenta.

Material y métodos

Se señalarán claramente las características de la población de estudio, las variables que se analizan y su definición operacional, los métodos empleados en el estudio con las referencias pertinentes, en tal forma que la lectura de este capítulo permita a otros investigadores, realizar estudios similares. Los métodos estadísticos empleados deberán señalarse claramente con la referencia correspondiente, así

como el cálculo del tamaño mastral cuando sea necesario. En caso de que se estén utilizando fármacos o sustancias químicas, éstas deberán referirse por su nombre genérico, con la posología y vía de administración. No se deberán anotar el nombre o iniciales de pacientes ni números de expediente del hospital. No se admiten abreviaturas, solo la simbología permitida para medidas de longitud, altura, peso y volumen que deberán ser reportadas en unidades métricas (metros, kilogramos o litros) ó en sus múltiplos decimales; Por ejemplo: mmHg, kg, µg, ng, pg, dL, ml, cm, mm, Na, K, HDL, LDL, VLDL, cm³, mm³, UI,: La temperatura debe ser referida en grados centígrados.

Resultados

Deberá incluir los hallazgos importantes del estudio, comparándolos con las figuras o gráficas estrictamente necesarias y que amplíen la información vertida en el texto.

Se deben de redactar en una manera lógica y coherente de lo general a lo particular.

Discusión.

Deberán de contrastarse los resultados con lo informado en la literatura y con los objetivos e hipótesis planteados en el trabajo. Siempre se deberá referir la cita bibliográfica del artículo contra el cual se contrastan los hallazgos con el número correspondiente.

Referencias

Se presentará de acuerdo con las indicaciones de la última Reunión de Vancouver (Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas. Requisitos

uniformes para preparar los manuscritos que se proporcionan para publicación en revistas biomédicas. Actualizada en octubre de 2008; www.icmje.org). Se indicarán con números arábigos en forma consecutiva y en el orden en que aparecen por primera vez dentro del texto. Se referirán en el texto, Se citarán un máximo de 20 referencias en el caso de artículos originales y las que sean necesarias en los artículos de revisión.

En el caso de los artículos publicados en revistas periódicas se deberán redactar de la forma siguiente:

- a) Primer apellido completo e iniciales del segundo apellido en caso de autores latinos y el o los nombres del autor. En caso de ser seis autores o menos se deberán mencionar todos.
- b) Título del trabajo.
- c) Revista en que se publicó el trabajo y el año de publicación, seguido por punto y coma;
- d) Volumen de la revista seguida por dos puntos:
- e) Y primera y última página del artículo.

Por ejemplo:

1. Morgan OF, López ZMA, Elorriaga GE, Soto PM, Lelevier RH. Histerectomía total laparoscópica: complicaciones y evolución clínica en una serie de 82 casos. Ginecol Obstet Mex 2008;76(9):520-5.

En caso de que sean más de 6 autores, se anotarán los primeros 6 y a continuación se pondrá la palabra et al.

1. Garry R, Fountain J, Mason S, Hawe J, Napp V, Abbot J et al. The evaluate study: two parallel randomized trials, one comparing laparoscopic

with abdominal hysterectomy, the second comparing laparoscopic with vaginal hysterectomy. *BMJ* 2004;(7432):129.

Las referencias a libros tendrán la siguiente forma:

- a) Apellido e inicial del nombre del o los autores seguido de un punto.
- b) Título del libro utilizando mayúscula solo para la primera letra
- c) Número de la edición si no es la primera
- d) Ciudad en que la obra fue publicada, seguida de dos puntos (cuando se citan más de dos lugares de la editorial citar el primero y si se encuentra en inglés puede traducirse al español)
- e) Nombre de la editorial seguida de coma (;)
- f) Año de la publicación
- g) Año de la publicación (de la última edición citada) seguida de dos puntos (Copyright) (no citar año de reimpressiones)
- h) Número de volumen si hay más de uno seguido de dos puntos (ejemplo Vol. 2)
- i) Número de la página citada
 1. Ringsven IJ, Bond D. Gerontology and leadership skill for nurse 2nd. Ed. Albany (NY): Delmar Publishers; 1996:pp236.

Las referencias a capítulos en libros aparecerán así:

1. Apellido del autor o los autores seguidos de iniciales y al final un punto.
2. Título del capítulo utilizando mayúsculas solo para la primera letra.
3. Indicar la palabra "In o En" seguida de dos puntos:
4. Apellido e inicial del o los editores del libro seguido de coma.

5. Indicar la abreviatura "Ed ó Eds" seguida de un punto.
6. Título del libro utilizando mayúsculas solo para la primera letra de la palabra inicial, seguida de punto.
7. Número de la edición si no es la primera.
8. Ciudad en que la obra fue publicada, seguida de dos puntos.
9. Número del volumen si es que hay más de uno, seguido de dos puntos.
10. Año de la publicación, seguido de dos puntos.
11. Primera y última página del capítulo citado separada por un guión.

1. Pasternak RC, Braunwald E. Acute myocardial infarction en: Harrison's Principales of Internal Medicina. Isselbacher KJ, Braunwald E, Wilson JD, Martin JB, Fauci AS, Kasper DL (Eds.) McGraw-Hill Inc. 12a. Edición New York, 1994, pp 1066-1077.

Cuadros y Figuras

Los cuadros y figuras deberán citarse con números arábigos consecutivos conforme sean citados en el cuerpo del texto del artículo (Cuadro 1, Cuadro 2, ----- Cuadro n; Figura 1, Figura 2, ----- Figura n.) seguido a continuación del título que explique la información que se quiere dar a conocer. Al pie del cuadro se dará a conocer el significado de las abreviaturas que se hayan utilizado.

Deben presentarse en el manuscrito después de las referencias bibliográficas, redactadas a doble espacio. Los cuadros deberán ser auto explicativos y no redundantes (esto es no deben incluir información ya comentada de manera extensa dentro del texto). Deberá llevar un pie de figura.

Las figuras deberán ser enviadas en un estilo profesional con un tamaño de las letras, números y símbolos que permitan reducción sin pérdida de la nitidez. Deberán ser enviadas en formato JPEG.

III. Caso clínico

Deberán constar de resumen en español e inglés (máximo de 150 palabras) en formato libre (no estructurado). El cuerpo del caso clínico debe incluir introducción, presentación del caso, discusión, figuras y referencias (no más de 20). La extensión total del escrito de un caso clínico de no deberá exceder 10 cuartillas, incluidos cuadros y figuras.

IV. Artículo de revisión.

Este deberá versar sobre un tema relevante y de actualidad que contribuya a la actualización del gremio médico. El autor deberá ser alguien con reconocimiento en su campo. Las secciones y subtítulos serán definidos por el autor. Al inicio del artículo se deberá incluir un resumen en español e inglés con una extensión no mayor de 150 palabras en formato libre no estructurado. La extensión máxima de esta sección no deberá ser mayor a 25 cuartillas.

El número de citas bibliográficas deberá ser extenso, en un número no menor de 40 citas bibliográficas y redactadas como ya se comentó anteriormente. Los cuadros y figuras no deberán exceder el número de seis (6). Los trabajos que no reúnan los requisitos anteriores no serán considerados revisión editorial.

V. Contacto

Los trabajos se deberán enviar a la siguiente dirección: Eustaquio Buelna No. 91, Colonia Gabriel Leyva, CP: 80030, Culiacán, Sinaloa, México. Tel-fax. (667)713-79-78. Con atención a:

Dra. Perla Yareli Gutiérrez Arzapalo correo electrónico perla.gutierrez@uas.edu.mx y al

Dr. Guadalupe López Manjarrez correo electrónico guadalupeloma@uas.edu.mx

Deberá llenar y enviar la Carta de cesión de derechos y el Formato para declarar que no existen conflictos de interés firmados y escaneados en formato PDF. Mismas que encontrara en página Web de la Revista.

[Carta cesión de derechos de autor](#)

[Formato para declarar que no existen conflictos de interés](#)

Consentimiento informado para casos clínicos o serie de casos:

[CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA ACCESO Y PUBLICACION DE DATOS COMO CASO CLINICO O SERIES DE CASOS \(ADULTOS\)](#)

[CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA ACCESO Y PUBLICACION DE DATOS COMO CASO CLINICO O SERIES DE CASOS \(NIÑOS\)](#)

Se extenderá acuse de recibo del trabajo de manera oportuna y en caso de ser aceptado para publicación, o de requerir modificaciones de acuerdo a observaciones de los revisores, se le notificará en tiempo y forma.



REVMEDUAS

**Revista Médica de la
Universidad Autónoma de Sinaloa**
Revista oficial del área de la salud

