



REVMEDUAS

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



Editoriales
Artículos Originales
Casos Clínicos
Artículos de revisión
Imágenes médicas

Editada por

Universidad Autónoma de Sinaloa
Centro de Investigación y Docencia en
Ciencias de la Salud



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. 3, Julio-Septiembre 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 septiembre 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

164. Editorial
El abordaje integral del síndrome de Down: un área de oportunidad en la investigación y atención a la salud
Beltrán-Ontiveros Saúl, Magaña-Gómez Javier A.

Artículos originales

167. Eficacia analgésica de ropivacaína al 2% + fentanilo vs ropivacaína al 2% + morfina vía peridural en pacientes con herida contaminada en el pos quirúrgico inmediato
Nadxieli Jacqueline Torres-Escobar, Silvia Annel Prince-Angulo, Felipe De Jesús Peraza-Garay, Marina Canizales-López
175. La circunferencia de la cintura es la única variable antropométrica que predice el HOMA-IR: Estudio de una cohorte de mujeres jóvenes
Martha Imelda Maldonado-Cervantes, Jesús Ramón Castillo-Hernández, María Guadalupe Martel-Gallegos, Enrique Maldonado-Cervantes, Nuria Patiño-Marín, Minerva García-Rangel, Lucina Torres-Rodríguez
184. Variabilidad de la frecuencia cardíaca en adultos mayores con arritmias cardíacas
Manlio F. Lara-Duck, Juan Rosales-Martínez, Antonio Gutiérrez-Sierra, Netzahualcoyotl Mayek-Pérez
195. Camperol induce un efecto prooxidante y cambios ultraestructurales como mecanismo amebicida
Rosa Adriana Jarillo-Luna, Juan Manuel Gutiérrez-Meza, Elizabeth Barbosa-Cabrera, Gabriela Rebeca Luna-Palencia, Martha Cecilia Rosales-Hernández, Mario Nequiz, Judith Pacheco-Yepez
206. Perfil de expresión de los microRNAs miR-34, miR-106 y miR-184 en la enfermedad de ojo seco multifactorial
Amairani Tanairi Rodríguez-de la Vega, Jesús Ramón Álvarez-Félix, Alma Marlene Guadrón-Llanos, Efraín Romo-García, Javier Abdenego Magaña-Gómez, Carla Ernestina Angulo-Rojo

Casos clínicos

223. Hemoptisis como manifestación de cáncer papilar de tiroides: reporte de caso
Cervín-Báez Cristhel, Ibarra-Miranda Germán, Acosta-Espinoza Jesús Alicia, Félix-Saguchi Carlos Isao, Ruíz-Holguín Eduardo.
232. Pseudohermafroditismo femenino por hiperplasia adrenal congénita en el Servicio de Imagenología del Hospital Civil de Culiacán. A propósito de un caso
Juan David Ceballos-Rojas, Carlos Rafael Ochoa-Morales, Francisco Fernando Morales-Sánchez, Juan Luis Rochin-Terán, Abraham Verdugo-Rosas, Fred Valentín Morgan-Ruiz, Juan Pablo Meza-Espinoza, Verónica Judith Picos-Cárdenas, José Alfredo Contreras-Gutiérrez, Saúl Armando Beltrán-Ontiveros

Artículos de revisión

238. COVID-19: Revisión de la evidencia científica sobre sus manifestaciones clínicas, diagnóstico, tratamiento y prevención
Martha Martínez-Salazar, Karina Juárez-González, José Juan Castillo-Pérez, Salvador Vázquez-Vega
257. Leucemia mieloide crónica: Un artículo de divulgación científica
Juan Pablo Meza-Espinoza, Juan Ramón González-García, José Alfredo Contreras-Gutiérrez, Verónica Judith Picos-Cárdenas

Imágenes en medicina

272. Micosis fungoide: Diferentes formas clínicas de una misma enfermedad
Muñoz-Estrada Víctor Fernando, Vanesa-Yoaly Cázares Coss y León, Eloiza-Lizeth Ylé Arámburo
274. Instrucciones para los autores

CONTENTS

164. Editorial
The comprehensive approach to Down syndrome: an area of opportunity in research and health care
Beltrán-Ontiveros Saúl, Magaña-Gómez Javier A.

Original articles

167. Analgesic efficiency of 2% ropivacaine + fentanyl vs 2% ropivacaine + morphine by peridural administration in patients with contaminated wound in the immediate postoperative period
Nadxieli Jacqueline Torres-Escobar, Silvia Annel Prince-Angulo, Felipe De Jesús Peraza-Garay, Marina Canizales-López
175. The waist circumference is the solely anthropometric variable that HOMA-IR predicts: a study of a cohort of young women
Martha Imelda Maldonado-Cervantes, Jesús Ramón Castillo-Hernández, María Guadalupe Martel-Gallegos, Enrique Maldonado-Cervantes, Nuria Patiño-Marín, Minerva García-Rangel, Lucina Torres-Rodríguez
184. Variability of heart rate in elderly with cardiac arrhythmias
Manlio F. Lara-Duck, Juan Rosales-Martínez, Antonio Gutiérrez-Sierra, Netzahualcoyotl Mayek-Pérez
195. Kaempferol induces prooxidant effect and ultrastructural changes as amoebicidal mechanism
Rosa Adriana Jarillo-Luna, Juan Manuel Gutiérrez-Meza, Elizabeth Barbosa-Cabrera, Gabriela Rebeca Luna-Palencia, Martha Cecilia Rosales-Hernández, Mario Nequiz, Judith Pacheco-Yepez
206. Expression profile of miR-34, miR-106 and miR-184 microRNAs in multifactorial dry eye disease
Amairani Tanairi Rodríguez-de la Vega, Jesús Ramón Álvarez-Félix, Alma Marlene Guadrón-Llanos, Efraín Romo-García, Javier Abdenego Magaña-Gómez, Carla Ernestina Angulo-Rojo

Clinical cases

223. Hemoptysis as the main symptom of papillary thyroid cancer: case report
Cervín-Báez Cristhel, Ibarra-Miranda Germán, Acosta-Espinoza Jesús Alicia, Félix-Saguchi Carlos Isao, Ruíz-Holguín Eduardo.
232. Female pseudohermaphroditism due to congenital adrenal hyperplasia at the Imaging Department of the Hospital Civil of Culiacan. A case report
Juan David Ceballos-Rojas, Carlos Rafael Ochoa-Morales, Francisco Fernando Morales-Sánchez, Juan Luis Rochin-Terán, Abraham Verdugo-Rosas, Fred Valentín Morgan-Ruiz, Juan Pablo Meza-Espinoza, Verónica Judith Picos-Cárdenas, José Alfredo Contreras-Gutiérrez, Saúl Armando Beltrán-Ontiveros

Review articles

238. COVID-19: Review of the scientific evidence about clinical manifestations, diagnosis, treatment and prevention
Martha Martínez-Salazar, Karina Juárez-González, José Juan Castillo-Pérez, Salvador Vázquez-Vega
257. Chronic myeloid leukemia: A science communication paper
Juan Pablo Meza-Espinoza, Juan Ramón González-García, José Alfredo Contreras-Gutiérrez, Verónica Judith Picos-Cárdenas

Images in Medicine

272. Mycosis fungoides: Different clinical forms of the same disease
Muñoz-Estrada Víctor Fernando, Vanesa-Yoaly Cázares Coss y León, Eloiza-Lizeth Ylé Arámburo
274. Instructions for authors

Editorial

El abordaje integral del síndrome de Down: un área de oportunidad en la investigación y atención a la salud

The comprehensive approach to Down syndrome: an area of opportunity in research and health care

Beltrán-Ontiveros Saúl¹, Magaña-Gómez Javier A.^{2*}

1. Centro de Investigación y Docencia en Ciencias de la Salud, Universidad Autónoma de Sinaloa.
2. Facultad de Ciencias de la Nutrición y Gastronomía, Universidad Autónoma de Sinaloa.

***Autor de correspondencia:** Magaña-Gómez Javier

Av. Cedros y Calle Sauces S/N. Fracc. Los Fresnos. Culiacán Rosales, Sinaloa, México.
correo jmagana@uas.edu.mx

DOI <http://dx.doi.org/10.28960/revmeduas.2007-8013.v12.n3.001>

Recibido 02 de marzo 2022, aceptado 30 de junio 2022

El síndrome de Down (SD) es una condición genética asociada con una diversidad de problemas de salud y en consecuencia, con necesidades complejas de atención. Se describió por primera vez en 1866 por el médico británico John Langdon Haydon Down y fue hasta julio de 1958 cuando el genetista francés Jérôme Lejeune descubrió que este síndrome se debía a una alteración cromosómica del par 21. Todo este periodo ha permitido un mayor conocimiento de la condición y paradójicamente, la aparición de riesgos a la salud.

Las tres últimas décadas de mejoras en la atención médica han modificado la esperanza de vida de las personas con SD, anteriormente siendo de 25 años a alrededor de 60 años en la actualidad. En consecuencia, se reconoce como un problema creciente en las personas con SD las enfermedades cardiovasculares y ateroscleróticas, diabetes mellitus, obesidad central e hipotiroidismo. Así mismo, se les ha identificado un perfil lipídico poco favorable para la salud y un mayor riesgo de demencia tanto por un envejecimiento prematuro como por alteraciones en la expresión de genes relacionados con alteraciones neurológicas. Las condiciones frecuentes que requieren atención y monitoreo en el SD son los problemas auditivos, problemas visuales, apnea obstructiva del sueño, otitis media, enfermedad cardíaca congénita, hipodondia y retraso de dentición, enfermedad tiroidea, convulsiones, problemas hematológicos, enfermedad celiaca, inestabilidad atloaxoidea y autismo¹.

Ante este panorama, décadas anteriores, diversas asociaciones e instituciones realizaron esfuerzos para identificar las áreas de atención y establecer una agenda de investigación en salud pública de las personas con SD. Estos esfuerzos se han cristalizado con la aparición de guías de supervisión de la salud de niños con síndrome de Down por organismos internacionales y nacionales como la Academia Americana de Pediatría y el Instituto Nacional de Perinatología en México. Los puntos críticos de atención establecidos en dichas guías, según la edad, establecen la vigilancia de complicaciones de tiroides, revisiones oculares, evaluaciones auditivas, monitoreo del crecimiento, revisión cardíaca, revisión respiratoria y vigilancia hematológica².

A pesar de la existencia y evolución de estas guías, se ha creado una brecha en los cuidados a la salud pues se ha observado que la mayoría de los niños con SD no reciben recomendaciones integrales o uniformes para sus servicios de salud y que las guías no se siguen de manera rutinaria en la práctica. Un estudio reciente encontró que las familias con personas con SD valoran los servicios de salud mental, las terapias físicas, ocupacional y de lenguaje, la disponibilidad de especialistas del desarrollo, nutriólogos y consejeros legales. Entre sus barreras se encuentran la falta de orientación clara especialmente para comunidades de bajos ingresos, falta de clínicas especializadas en SD o mucho tiempo de traslado a las pocas existentes. Así mismo, identificaron la poca disponibilidad de terapias de alimentación y tratamiento de enfermedad celiaca, baja identificación de problemas auditivos y baja atención a problemas psicológicos³.

Los avances científicos y tecnológicos pueden ser útiles para acortar la brecha entre lo ideal de una guía y lo real de la atención a la salud. En materia de nutrición se establece la necesidad de vigilar el peso y considerar problemas alimentarios. Sin embargo, existe desconocimiento general para lograr una buena alimentación en la persona con SD. Estudios recientes han encontrado que las texturas de los alimentos son un papel clave para su aceptación o rechazo por parte del grupo mencionado, observando incluso que esta tolerancia cambian según la edad y que se pueden evaluar de manera práctica para el mejor diseño de platillos⁴. Así mismo, una revisión reciente en materia de problemas oculares encontró que el 85% de las personas con SD presentaban principalmente fisuras oblicuas, epicanto y epiblefaron, y que el cribado es recomendable realizarse desde los primeros meses de edad con continuidad anual⁵.

En general, estos hallazgos y reflexiones pueden ser útiles para dar dirección al personal de salud en cuanto a estrategias eficaces para temas de investigación, transmisión de la información sobre el SD a padres y cuidadores, intervenciones eficaces para mejorar los resultados cognitivos, estudio

del efecto de los servicios de apoyo y la inclusión en la comunidad, estrategias para la identificación temprana e intervenciones para la enfermedad de Alzheimer y el acceso a la atención sanitaria para los adultos con SD. Cada laguna de investigación por cubrir es sin duda un área de oportunidad para desarrollar recursos basados en nuestra población y para comunicar los hallazgos clínicos a través de revistas y medios legítimos que contribuyan a la buena información de la población.

Referencias

1. Michael A, Marder E. Keeping children and young people with Down syndrome healthy. *Paed Child Health*. 2021;31(9):340-6.
2. Flores KA, Vargas TT, EGuiarte G. Seguimiento médico de los niños con síndrome de Down. *Ac Ped Mex*. 2021;42(3):142-8.
3. King E, Remington M, Berger H. Family perspectives on gaps in health care for people with Down syndrome. *Am J Med Genet A*. 2022;188(4):1160-9.
4. Surette VA, Bernhard CB, Smith-Simpson S. Development of a home-use method for the evaluation of food products by children with and without Down syndrome. *J Texture Stud*. 2021;52(4):424-46.
5. Muñoz-Ortiz J, Charry-Sánchez JD, Bechara-Arango I. Prevalence of ophthalmological manifestations in pediatric and adolescent populations with Down syndrome: a systematic review of the literature. *Syst Rev*. 2022;11(1):75.

Eficacia analgésica de ropivacaína al 2% + fentanilo vs ropivacaína al 2% + morfina vía peridural en pacientes con herida contaminada en el posquirúrgico inmediato

Analgesic efficiency of 2% ropivacaine + fentanyl vs 2% ropivacaine + morphine by peridural administration in patients with contaminated wound in the immediate postoperative period

Nadxieli Jacqueline Torres-Escobar^{1*}, Silvia Annel Prince-Angulo², Felipe De Jesús Peraza-Garay³, Marina Canizales-López¹.

1. Residente de Anestesiología del Hospital Civil de Culiacán
2. Jefa servicio de Anestesiología del Hospital Civil de Culiacán
3. Doctor en probabilidad y estadística. Prof. e investigador TC titular "C"

***Autor de correspondencia:** Nadxieli Jacqueline Torres-Escobar

Dirección: Planta Oviachic no. 8, Colonia Electra, CP 54060

Correo electrónico: tatitato17@gmail.com

DOI <http://dx.doi.org/10.28960/revmeduas.2007-8013.v12.n3.002>

Recibido 17 de marzo 2020, aceptado 08 de junio 2022

RESUMEN

Objetivo: Determinar que combinación es más eficaz para el control del dolor y el comportamiento hemodinámico en el posoperatorio en pacientes sometidos a lavado de herida quirúrgica contaminada en hemicuerpo inferior. **Metodología:** Se realizó un ensayo clínico controlado, prospectivo, longitudinal, comparativo, aleatorizado y doble ciego en pacientes adultos con herida contaminada de hemicuerpo inferior, se realizaron 2 grupos con un total de 87 pacientes, 40 pacientes con ropivacaína 2% + fentanilo 100mcg (Grupo RF) y 47 pacientes con ropivacaína 2% + morfina 2mg (Grupo RM) por vía peridural. Durante el posquirúrgico se monitorizó la frecuencia cardíaca, presión arterial, frecuencia respiratoria, saturación de oxígeno, la presencia o ausencia de prurito, náusea y/o vómito, escala visual análoga (EVA) a la primera hora, 2 y 4 horas posteriores al aseo quirúrgico. **Resultados:** De manera respectiva para grupo RF (40) y RM (47), se observó en la evaluación del dolor con la escala EVA, con puntaje de cero en la primera hora el grupo RF 20 (50%) y del RM 47 (100%) $p = <0.000$. A las 2 horas con puntaje de cero, el grupo RF 6 (15%) y el RM 35 (74.5%) $p = <0.000$. A las 4 horas en escala cero del grupo RF 4 (10%) y del RM 21 (44.7%) $p = <0.000$. **Conclusiones:** El grupo ropivacaína 2% + morfina presentó mejor analgesia que el grupo ropivacaína 2% + fentanilo.

Palabras clave: Ropivacaina, Fentanilo, Morfina, peridural, dolor.

ABSTRACT

Objectives: To determine which combination is more effective for the control of pain and hemodynamic behavior in the postoperative period in patients undergoing cleaning of contaminated surgical wound in the lower part of the body. **Material and Methods:** A controlled, prospective, longitudinal, comparative, randomized and double-blind clinical trial was conducted in adult patients with a contaminated lower-body wound, 2 groups with a total of 87 patients, 40 patients with ropivacaine + fentanyl 100mcg (RF Group) vs 2% ropivacaine + morphine 2mg (RM Group) by peridural route. During the postsurgical period, heart rate, blood pressure, respiratory rate, oxygen saturation, the presence or absence of pruritus, nausea and / or vomiting, visual analogue scale (VAS) were monitored at the first hour, 2 and 4 hours after surgical cleaning. **Results:** For the RF group (40) and RM (47), in the pain evaluation with the EVA scale, at the first hour with a zero score, the group RF 20 (50%) and the RM 47 group (100%) $p = <0.000$. At 2 hours with a zero score, group RF 6 (15%) and RM 35 (74.5%) $p = <0.000$. At 4 hours on zero score, group RF 4 (10%) and RM 21 (44.7%) $p = <0.000$. **Conclusion:** The RM group had better analgesia than the RF group.

Key words: Ropivacaine, Fentanyl, Morphine, Epidural, Pain.

INTRODUCCIÓN

El lavado quirúrgico de las heridas forma parte de las técnicas utilizadas para reducir el riesgo de infección, siendo este el motivo por el cual se requiere la intervención del área de anestesiología, teniendo como objetivos la anestesia

durante la intervención quirúrgica y la analgesia en el trans operatorio, ya que un inadecuado manejo del dolor no solo va contribuir a una mala experiencia del procedimiento que se le realizó al paciente, menor satisfacción,¹ incremento en la incidencia de complicaciones de

salud por el estrés neuroendocrino y metabólico que el dolor desencadena, incrementando la morbilidad y mortalidad sino también tendrá un impacto negativo en el sistema de salud al presentar deambulaci3n tardía, egreso tardío, un mayor costo al sistema de salud y al paciente, al igual que una recuperaci3n lenta, y a largo plazo como rehabilitaci3n tardía e incremento en la cantidad consultas.²

El dolor durante los lavados es un aspecto que pocas veces se toma en cuenta al evaluar el tratamiento de las heridas. Pudiendo ser éste un indicador clínic3 del grado de irritaci3n y citotoxicidad tisular.³

En pacientes hospitalizados estudios a nivel mundial han registrado prevalencia de dolor moderado a severo, entre un 30 a 70%. Como consecuencia del inadecuado control del dolor durante la hospitalizaci3n se presentan alteraciones a nivel fisiol3gico, que incrementan la morbilidad, el tiempo de recuperaci3n y la estancia hospitalaria especialmente en quienes est3n en perío3do postquirúrgico.^{4,5}

La vía peridural ha demostrado ser de las más seguras para el uso de opioides con una menor tasa de efectos colaterales y agregando la combinaci3n con anestésico local^{6,7}, mismos que presentan indudablemente importante como adyuvantes en el control del dolor posoperatorio.⁸

⁹Siendo los efectos colaterales mayormente en-

contrados secundario al uso de opioides el prurito, náusea, v3mito, retenci3n urinaria y depresi3n respiratoria, dependiente de dosis y vía de administraci3n.¹⁰⁻¹² De igual forma se ha demostrado que con el uso de fármacos coadyuvantes se puede evitar o anular la presencia de los efectos colaterales generados por el uso de opioides.¹³⁻¹⁵

MATERIAL Y METODOS

Se realizó un estudio experimental, tipo ensayo clínic3, controlado, prospectivo, longitudinal, comparativo, aleatorizado y doble ciego. En el hospital Civil de Culiac3n en el periodo comprendido entre marzo a octubre de 2019. Los *criterios de inclusi3n*: Pacientes mayores de 18 años y menores de 70 años, ASA I y II, ambos géneros, herida contaminada en hemicuerpo inferior, pacientes acepten su participaci3n mediante firma de carta de consentimiento informado; los *criterios de exclusi3n*: Pacientes que utilizaban opioides antes de la hospitalizaci3n, Pacientes que refieran alergia a anestésicos locales y/o opioides; los *criterios de eliminaci3n*: Pacientes con informaci3n clínic3 o cuestionarios incompletos, pacientes que presenten alergia a anestésicos locales y/o opioides durante el protocolo, pacientes que soliciten salir del estudio, pacientes con catéter peridural no permeable y/o en vaso y/o en regi3n subaracnoidea.

El análisis estadístico: Grupos de 64 pacientes tiene una potencia del 80% para detectar una

diferencia de 0.2. Se utilizó el estadístico Z unilateral y Un valor $p < 0.05$ se consideró estadísticamente significativo. Los datos fueron procesados en SPSS v21. La muestra total consistió en 87 pacientes valorados para aseo quirúrgico de hemicuerpo inferior, divididos en 2 grupos, grupo RF de 40 y grupo RM 47 pacientes. Los pacientes fueron asignados al azar a recibir uno de los siguientes esquemas por vía peridural: Ropivacaína 2% + Fentanilo 100mcg (Grupo RF) o Ropivacaína 2%+ Morfina 2mg (Grupo RM). Se premedicó a ambos grupos con Ondansetrón 8 miligramos intravenoso + Dexametasona 8 miligramos intravenoso + Ketorolaco 30 miligramos IV + Paracetamol 1 gramo IV.

Se aplicó anestesia mediante la aplicación de anestesia vía subaracnoidea y se colocó catéter peridural, se realizó aseo quirúrgico de la herida y se colocó sonda Foley durante el trans quirúrgico, previo a la salida de quirófano se corroboró localización y funcionalidad del catéter peridural mediante la administración de 4cc de lidocaína 2% con epinefrina y se proporcionó el esquema de manejo analgésico que se le asignó, durante el posquirúrgico se monitorizó la frecuencia cardiaca, presión arterial, frecuencia respiratoria, Saturación de oxígeno, la presencia o ausencia de prurito, náusea y/o vómito, escala visual análoga (EVA) a la primera hora, 2 y 4 horas posteriores al aseo quirúrgico, calificando la intensidad del dolor como “analgesia satisfactoria” al tener igual o menor de 3 puntos y “analgesia no satisfactoria” al tener más de 3

puntos y si se dio el caso de manejar tratamiento de rescate analgésico se realizó con Buprenorfina a 3mg/kg dosis única Intravenosa.

RESULTADOS

No se necesitó manejo de rescate analgésico en los grupos y los efectos adversos se presentaron en el grupo RM con náuseas en 2 pacientes pese a premedicación.

De manera respectiva para grupo RF (40) y RM (47), se observó en la evaluación del dolor con la escala EVA, con puntaje de cero en la primera hora el grupo RF 20 (50%) y del RM 47 (100%) $p = < 0.000$. A las 2 horas con puntaje de cero, el grupo RF 6 (15%) y el RM 35 (74.5%) $p = < 0.000$. A las 4 horas en escala cero del grupo RF 4 (10%) y del RM 21 (44.7%) $p = < 0.000$. **(Cuadro 1).** Teniendo como resultados para la frecuencia respiratoria a las 4 horas en el grupo de RF 11.8 ± 1.2 y RM con 11.5 ± 1.1 , $p = < 0.332$, la frecuencia cardiaca a las 4 horas en RF 72.4 ± 6.8 , con RM 70.2 ± 7.0 , $p = < 0.153$. La presión arterial sistólica a las 2 horas en el grupo RF 112.6 ± 9.7 , del grupo RM 113.8 ± 9.5 $p = < 0.585$; en cuanto a la presión arterial diastólica promedio se muestra a las 4 h en grupo RF 70.2 ± 6.4 , del grupo RM 67.3 ± 5.0 , $p = < 0.022$. En cuanto a la saturación de oxígeno a la hora en el grupo RF $97.20\% \pm 1.0$ y del RM $97.90\% \pm 1.0$; $p = < 0.961$. **(Cuadro 2).**

Cuadro 1: Dolor posoperatorio en escala visual análoga (EVA) a la hora, 2da y 4ta, comparando el grupo de Ropivacaína con fentanilo (RF) y el grupo de Ropivacaína con morfina (RM).

	EVA	RF		RM		p
Una hora	0	20	50%	47	100 %	0.00
	1	14	35%	0		
	2	6	15%	0		
	3	0		0		
Dos horas	0	6	15 %	35	74.5 %	0.000
	1	12	30 %	8	17 %	
	2	20	50 %	4	8.5 %	
	3	2	5 %	0		
Tres horas	0	4	10 %	21	44.7 %	0.000
	1	11	27.5 %	20	42.6 %	
	2	15	37.5 %	3	6.4 %	
	3	10	25 %	3	6.4 %	

Cuadro 2: Variables hemodinámicas a la hora, 2da y 4ta, comparando el grupo de Ropivacaína con fentanilo (RF) y el grupo de Ropivacaína con morfina (RM).

Variables	Grupo	1era Hora	p	2da Hora	p	4ta Hora	p
Frecuencia Respiratoria	RF	11.2 ± 1.2	0.72 9	11.5 ± 1.2	0.465	11.8 ± 1.2	<0.332
	RM	11.1 ± 1.3		11.3 ± 1.1		11.5 ± 1.1	
Frecuencia Cardíaca	RF	70.6 ± 7.6	0.56 7	71.8 ± 7.3	0.182	72.4 ± 6.8	0.153
	RM	69.7 ± 7.5		69.6 ± 7.4		70.2 ± 7.0	
Tensión Arterial Sistólica	RF	110.8 ± 9.9	0.74 0	112.6 ± 9.7	0.585	112.3 ± 8.9	0.955
	RM	111.5 ± 10.1		113.8 ± 9.5		112.4 ± 8.2	
Tensión Arterial Diastólica	RF	68.7 ± 7.3	0.51 7	69.3 ± 7.6	0.336	70.2 ± 6.4	0.022
	RM	67.4 ± 5.9		68.0 ± 5.6		67.3 ± 5.0	
Saturación Oxígeno	RF	97.20 % ± 1.0	0.96 1	98.00 % ± 0.8	0.557	98.10 % ± 1.0	0.896
	RM	97.90 % ± 1.0		98.10 % ± 0.9		98.10 % ± 0.8	

DISCUSIÓN

Existen varios artículos que han estudiado de manera individual ambos opioides utilizados en el presente estudio, en la búsqueda del opioide “ideal” para el control del dolor en distintas patologías y procedimientos quirúrgicos.^{11,12,13,14}

En pacientes hospitalizados estudios a nivel mundial han registrado prevalencia de dolor moderado a severo, entre un 30 a 70%.¹ como consecuencia del inadecuado control del dolor durante la hospitalización se presentan alteraciones a nivel fisiológico, que incrementan la

morbilidad, el tiempo de recuperación y la estancia hospitalaria especialmente en quienes están en período postquirúrgico.¹

Por lo que nuestra investigación dirigió su enfoque en primera instancia a la mejora del dolor posoperatorio en un grupo especial de pacientes, que son los pacientes con infección de herida, mismos que cumplen con características fisiopatológicas únicas².

Por los que nos apoyamos de artículos con un enfoque comparativo entre los 2 opioides elegidos que fueron fentanilo y morfina por vía epidural.^{11,12,13,14}

El objetivo era encontrar la combinación de anestésico local + opioide que proporcionara una mejor analgesia post operatoria, menor incidencia de náuseas y vómitos postoperatorios, menor incidencia de prurito, nula incidencia de depresión respiratoria y menores alteraciones hemodinámicas.

Se analizaron estudios valorando la eficacia y efectos adversos de los opioides a nivel espinal (intratecal), encontraron que la morfina y el fentanilo eran los opioides más a menudo administrados, siendo la morfina la que producía mejores resultados en la reducción del dolor postoperatorio y consumo de analgésicos, sin embargo, era el opioide que mayores efectos adversos presentaba.¹⁵

Pese que pareciera que ha sido un tema estudiado, era importante conocer la efectividad, frecuencia de los efectos adversos y la potencia de los mismos en nuestra población, de forma que tengamos una mayor capacidad para elegir sabiamente el manejo analgésico ideal para nuestra población en base a las opciones de fármacos a los que tenemos acceso.¹¹

Se realizó un estudio clínico experimental, comparativo, prospectivo, aleatorizado, con el objetivo de evaluar la calidad anestésica, estabilidad hemodinámica, eficacia de la analgesia, e incidencia de complicaciones con el uso de anestésicos locales, en este caso ropivacaína al 0.2% + morfina vs ropivacaína al 0.2% + fentanilo intratecal, no se encontró diferencia significativa en los periodos medidos a excepción de los 120 minutos, pero sin implicancias clínicas. El tiempo de analgesia no presentó diferencias significativas (p 0.188), como así también la dosis total de morfina utilizada en el posoperatorio (p 0.248). No se hallaron diferencias significativas respecto a la intensidad del dolor medida por EVN a las 0, 1, 2, 4, 8, 12, 24 horas, siendo la complicación más importante el prurito que se presentó en el 60% de los pacientes con manejo por morfina. Los autores concluyeron que, según el control de los casos estudiados, la morfina intratecal 0.1mg es alternativa válida y equivalente a la infusión convencional de ropivacaína 0.2%-fentanilo 2.5 μ g/ml para el tratamiento del dolor posoperatorio en cirugía mayor de abdomen, son necesarios ensayos clínicos

de mayor grado de evidencia para reafirmar la hipótesis inicial.¹²

Se realizó un estudio comparativo con el objetivo de evaluar la eficacia, seguridad y tolerabilidad, incluyendo fármaco economía cuando se usa ropivacaína 7.5mg/ml asociados a fentanilo para anestesia epidural en un Hospital de Córdoba, Argentina. Los efectos adversos más frecuentes en ambos grupos fueron hipotensión, náuseas y escalofríos/temblores. No se observaron signos de toxicidad sistémica.¹³

Ríos et al., realizaron un estudio experimental, prospectivo, longitudinal y comparativo en un hospital de Tlalnepantla, con el objetivo de determinar si la combinación de 20mg ropivacaína al 2% y 100mcg de fentanilo administrados por vía peridural ofrece una analgesia más eficaz en comparación con ropivacaína 2% 20mg peridurales en pacientes pos operadas de histerectomía total abdominal. Los autores concluyeron que se encontró que la analgesia posoperatoria en el grupo 2, en el cual se empleó ropivacaína 2% 20mg y fentanilo 100mcg por vía peridural fue más eficaz ($t=0.02$) con respecto al grupo 1 en el cual se empleó ropivacaína 2% 20mg por vía peridural.¹⁴

Con el apoyo de la literatura se logró determinar las dosis a comparar al igual los parámetros más importantes a evaluar agregados a la anal-

gesia posoperatoria. Concluyendo que efectivamente la hipótesis era corroborada, la morfina es el opioide más eficaz por vía peridural y que de 87 pacientes ingresados al estudio únicamente 2 habían presentado náusea y 1 vómito, los 3 pacientes pertenecientes al grupo de morfina, mismos efectos que cedieron a la aplicación de un antiemético (ondansetrón) y que ante estos resultados evaluando el riesgo/ beneficio para el control analgésico pos quirúrgico se optaría idealmente el manejo de ropivacaína + morfina vía peridural.

Dentro de las limitaciones del estudio se encontró que la población ingresada al protocolo de estudio era pequeña, por lo que son necesarios ensayos clínicos de mayor grado de evidencia para reafirmar la hipótesis inicial.

Sería conveniente en un futuro realizar un ensayo con una mayor población y tomar en cuenta la fármaco-economía que en instituciones como la nuestra y para la población que manejamos es un parámetro de suma importancia también.

Con el presente estudio se corroboró que efectivamente la combinación de ropivacaína al 2% + morfina vía peridural era el manejo más eficaz para el control del dolor en el posquirúrgico inmediato en pacientes con herida contaminada, sin embargo, fue la combinación que presentó efectos adversos esperados, pese a la premedicación para evitarlos, que fueron 2 pacientes

con náusea y 1 con vómito, ninguna de las cuales generó discomfort en el paciente como para revertir el efecto del opioide.

Este estudio puede servir como precedente para ampliar la muestra y tener conclusiones más completas.

DECLARACION DE CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno

Referencias

1. Erazo MA, Pérez L, Colmenares CC, Álvarez H, Suárez I, Mendivelso F. Prevalencia y caracterización del dolor en pacientes hospitalizados. *Rev Soc Esp Dolor*. 2015; 22(6):241–8.
2. Fernández L. Valoración de las escalas de dolor en pacientes con ventilación mecánica en Unidad de Cuidados Intensivos [Tesis de Licenciatura]. Coruña: Universidad de Coruña;2014.
3. Robleda G, Roche-Campo F, Membrilla-Martínez L, Fernández-Lucio A, Villamor-Vázquez M, Merten A, et al. Evaluación del dolor durante la movilización y la aspiración endotraqueal en pacientes críticos. *Med Intensiva*. 2016; 40(2):96–104.
4. Bernal C, Pérez M, Forastero A, Serra C, Álamo JM, Docobo F. Dolor agudo postoperatorio. Mecanismos neurofisiológicos. *Cir Andal*. 20016; 17: 20-26.
5. Pérez AG, Sánchez M, Bautista DC, Mendoza R, Fragoso L, Velarde LT, et al. Prevalencia de infección de herida quirúrgica, causas y resistencia a los fármacos en el Hospital General de Zona núm. 2 del IMSS, San Luis Potosí. *Rev Espec Méd-Quirúrgicas*. 2012; 17(4):261–265.
6. Reyes RD, Navarro JR, Camargo HA. Anestesia espinal para cesárea con bupivacaina pesada al 0.5 % 7 mg más fentanil 20 mcg vs bupivacaina pesada al 0.5 % 9 mg. *Rev Col Anest*. 2012. 30(3): 1-12.
7. Mugabure B, Echaniz E, Marín M. Physiology and clinical pharmacology of epidural and intrathecal opioids. *Rev Soc Esp Dolor* 2005; 12: 33-45.
8. Gupta A, Singh N. Pharmacology in anesthesia practice. [Dissertation] Oxford: Oxford University Press; 2013.
9. Blanco B, García J, García-Agua S. Resultados en salud y eficiencia del fentanilo intranasal en pectina en el dolor irruptivo en la práctica clínica habitual. *Rev Soc Esp Dolor*. 2013;20(5):221–9.
10. Wilkes DM, Orillosa SJ, Hustak EC, Williams CG, Doulatram GR, Solanki DR, et al. Efficacy, Safety, and Feasibility of the Morphine Microdose Method in Community-Based Clinics. *Pain Med*. 2017; 19(9):1782-1789.
11. Dahl JB, Jeppesen IS, Jørgensen H, Wetterslev J, Møiniche S. Intraoperative and postoperative analgesic efficacy and adverse effects of intrathecal opioids in patients undergoing cesarean section with spinal anesthesia: a qualitative and quantitative systematic review of randomized controlled trials. *Rev Anesthesiol*.1999; 91(6):1919-27.

12. Sayed A, Olivazzi A, Corvalán S, Santiago G, Béjar J, Díaz A. Estudio Comparativo "Ropivacaína-Fentanilo en infusión epidural versus Morfina intratecal para analgesia posoperatoria en cirugía mayor de abdomen. Update in Anaesth. 2008; 21(2): 3-5.
13. Santiago RG, Posi G, Ogas M, Dicuatro N, González Vélez M. Uso comparativo de bupivacaína vs. ropivacaína peridural asociados a fentanilo en cesárea. Rev Argent Anesthesiol. 2002;60(4):209–26.
14. Ríos AR, Sifuentes G. Eficacia de la analgesia por vía peridural con ropivacaina adicionada con fentanilo comparada con ropivacaina simple en pacientes postoperadas de histerectomía total abdominal. (Tesis). Universidad Autónoma del Estado de México. Toluca: 2013.
15. Domínguez F, Ortiz G, Guerra F, Lagarda J. Nalbfina SP más ropivacaína versus fentanilo más ropivacaína peridural mediante bomba de infusión elastomérica para manejo de dolor postoperatorio en pacientes sometidas a histerectomía total abdominal. Anest Analg Reanim. 2012; 25(1):7–12.

La circunferencia de la cintura es la única variable antropométrica que predice el HOMA-IR: Estudio de una cohorte de mujeres jóvenes

The waist circumference is the solely anthropometric variable that HOMA-IR predicts: a study of a cohort of young women

Martha Imelda Maldonado-Cervantes¹, Jesús Ramón Castillo-Hernández^{1,2,*}, María Guadalupe Martel-Gallegos¹, Enrique Maldonado-Cervantes¹, Nuria Patiño-Marín², Minerva García-Rangel¹, Lucina Torres-Rodríguez³

1. Doctores en Ciencias, Laboratorio de Biomedicina de la Unidad Académica Multidisciplinaria Zona Media de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí. S.L.P Rioverde, México
2. Doctora en Ciencias, Departamento de Investigación Clínica de la Facultad de Estomatología de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí, S.L.P. San Luis Potosí, México.
3. Doctora en Ciencias, Laboratorio de Especialidades Médicas, de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí. S.L.P. San Luis Potosí, México.

***Autor de correspondencia:** Dr. Jesús Ramón Castillo-Hernández.

Carretera Rioverde-San Ciro, Km 4, El Carmen, CP.79615, Rioverde, S.L.P. México.

Móvil: 444 1156768. Correo: jesus.castillo@uaslp.mx

DOI <http://dx.doi.org/10.28960/revmeduas.2007-8013.v12.n3.003>

Recibido 11 de febrero 2022, aceptado 12 de junio 2022

RESUMEN

Objetivo. Evaluar la capacidad de medidas antropométricas para predecir RI, en una cohorte de mujeres jóvenes sin diabetes.

Material y métodos. Estudio descriptivo, correlacional y cuantitativo de corte transversal. 60 mujeres universitarias de 17 a 20 años, sin diabetes, sin inflamación sistémica fueron estudiadas, todas las participantes firmaron consentimiento informado. Se obtuvieron 9 medidas antropométricas como: índice de masa corporal (IMC), circunferencia de la cintura (CC) y % de grasa corporal (%GC). Se determinaron las concentraciones plasmáticas de glucosa e insulina en ayuno para calcular el HOMA-IR.

Resultados. El modelo de regresión lineal paso por paso retuvo solo CC como predictor del HOMA-IR; no retuvo al IMC ni al %GC. El modelo tuvo mayor fuerza predictiva entre los grupos de mujeres con sobrepeso/obesidad que en normopeso. Mediante ROC (receiver operating characteristic curve), mostramos que 81.5 cm de CC tuvo la mayor sensibilidad y especificidad, 80.0% y 82.2% respectivamente. **Conclusiones.** CC es una medida antropométrica poderosa y única para predecir RI, sobretodo, en los grupos de sobrepeso y obesidad; se propone como herramienta de escrutinio de RI.

Palabras clave: Antropometría, Obesidad abdominal, Resistencia a la insulina.

ABSTRACT

Objective. To evaluate the capacity of anthropometric measures to predict IR in a cohort of young women without diabetes.

Material and methods. Descriptive, correlational and quantitative cross-sectional study. 60 university women aged 17 to 20 years, without diabetes or systemic inflammation were studied, all participants signed an informed consent. Nine anthropometric measurements were obtained such as: body mass index (BMI), waist circumference (WC) and % body fat (% BC). Fasting plasma glucose and insulin concentrations were determined to calculate HOMA-IR. **Results.** The successive step linear regression model, retained only WC as a HOMA-IR predictor. Surprisingly, it did not retain BMI or % BF. The model had a greater predictive force among overweight and obese women than those with normal weight. Using ROC (receiver operating characteristic curve) we showed that, 81.5 cm of WC, had the highest sensitivity and specificity, 80.0% and 82.2% respectively. **Conclusions.** WC is a powerful and unique anthropometric measure to predict IR, especially in overweight and obesity groups. We propose that WC be included by primary care physicians as an IR scrutiny tool.

Keywords: Anthropometry, Abdominal obesity, Insulin resistance.

INTRODUCCIÓN

La obesidad es uno de los desafíos más importantes en materia de salud a nivel mundial, tiene serias implicaciones para la salud, la calidad y

la esperanza de vida de los individuos. En América, la obesidad se ha incrementado al pasar de 12.9% en 1980 a 28.3% en 2015; y México tiene la tasa de prevalencia más alta en el continente¹.

La resistencia a la insulina (RI) asociada a la obesidad, parece ser el mecanismo subyacente de una gran variedad de enfermedades crónicas no transmisibles ECNT, particularmente la relación entre la obesidad, RI y diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es muy fuerte². El riesgo relativo de padecer DM2 es mayor en mujeres con obesidad que en hombres con obesidad comparados con sus contrapartes de peso normal, estas diferencias de sexo pueden ser atribuidas a la distribución de la adiposidad y la masa².

Por definición, RI es la disminución de la respuesta celular a una concentración dada de insulina, con hiperinsulinemia compensadora. El sobrepeso y la obesidad incrementan la probabilidad de desarrollar RI³ y la pérdida de peso puede revertir la RI. El estándar de oro para evaluar RI es el Clamp Euglicémico-hiperinsulinémico⁴, aunque es impráctico en la clínica. Un método sustituto es el HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment), muy usado para estimar RI en poblaciones, solo requiere de determinaciones de glucosa e insulina plasmáticas en ayunas⁵. Otra manera práctica, sencilla, de bajo costo, son los métodos basados en la antropometría, aplicables desde el primer nivel de atención médica. El índice de masa corporal (IMC) y la circunferencia de la cintura (CC) han mostrado ser buenos marcadores de RI, sin embargo, estos indicadores de obesidad, aún son pocos claros para predecir RI^{6,7}, porque la relación entre las medidas de obesidad y los marcadores metabólicos pueden variar en función

de etnia, estatura y sexo⁸. El presente estudio tiene como objetivo evaluar la capacidad de las medidas de obesidad para predecir RI en una cohorte de mujeres jóvenes sin DM.

MATERIAL Y MÉTODOS

Este estudio es una investigación descriptiva, correlacional y cuantitativa de corte transversal. El muestreo fue no probabilístico del tipo por conveniencia. Se llevó a cabo en el Centro universitario de promoción y prevención de la salud (CUPPS) de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí, bajo el reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación de los Estados Unidos Mexicanos. Todos los participantes dieron su consentimiento informado. Incluyó 62 mujeres entre 17 y 20 años sin DM, enfermedad inflamatoria sistémica o tratamiento farmacológico; se eliminó 1 por muestra sanguínea insuficiente y 1 se descartó por embarazo. Finalmente, 60 mujeres fueron estudiadas.

La recolección de datos incluyó:

- a) Cuestionario para conocer sus características sociodemográficas y hábitos alimenticios, el cual incluía consumo de alcohol y tabaco. Encuesta Global Physical Activity Questionnaire (GPAQ) de la OMS, para evaluar la actividad física.
- b) Medidas antropométricas. peso, talla, IMC, perímetros (cm) de cintura, cadera, índice cintura/cadera (ICC), índice cintura/altura, pliegues subcutáneos bicipital, tricipital,

subescapular y suprailíaco (medidos con plicómetro Slim Guide). El %GC total se obtuvo de la fórmula de Faulkner⁹.

- c) Se determinaron los valores plasmáticos en ayunas de 12 horas, de glucosa por el método de la glucosa oxidasa y de insulina por quimioluminiscencia; para calcular con la siguiente ecuación: $HOMA-IR = [Glucosa \text{ mg/dl}] \times [Insulina \text{ } \mu\text{U/ml}] / 405$

Análisis estadístico:

En la estadística descriptiva de las variables, se estudiaron las medidas de tendencia central (media y mediana), de dispersión (EE) y los índices de confianza (IC). La normalidad de las variables cuantitativas mediante la prueba de Shapiro-Wilks. En la estadística analítica, se realizaron correlaciones y análisis de regresión lineal múltiple de variables antropométricas para determinar el mayor predictor del HOMA-IR. Mediante curvas ROC (receiver operating characteristic curve) se determinaron los valores con mayor sensibilidad y especificidad para los predictores. La significancia estadística se estableció cuando $p < 0.05$ y un IC del 95%.

RESULTADOS

En general, se observó al grupo de mujeres con peso normal (60%), 26.7% sobrepeso, 8.3% obesidad periférica según la OMS; y 15% obesidad central (CC > 88cm) de acuerdo a los criterios de la National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (NCEP-ATP III)

(datos no mostrados). Para describir a la cohorte, se formaron 4 grupos por rangos de IMC (< 18.5, 18.5-24.9, 25-27.5, >27.5 kg/m²); se decidió hacer un grupo >27.5/ kg/m² por dos razones: 1) bajo número de mujeres obesas, para formar un grupo de obesidad, 2) se ha reportado que 27.5 kg/m² puede definir obesidad en poblaciones similares a la nuestra¹⁰. En la comparación de medias entre grupos, glucosa no mostró diferencia estadística, HOMA-IR y los indicadores antropométricos se elevaron significativamente paralelo al aumento de IMC (Cuadro 1). El punto de corte del valor de HOMA-IR para RI en esta cohorte, se estableció en el percentil ≥ 75 : 4.3. Todos los marcadores antropométricos correlacionaron con el HOMA-IR (Cuadro 2), principalmente: CC e ICA que estiman la distribución intra-abdominal, IMC y PC estiman masa corporal y % de GC estima la grasa corporal total ($p = 0.001$).

Se analizaron las 5 principales variables antropométricas mediante modelos de regresión intro y jerárquico, en todos la CC explicó mejor el HOMA-IR (datos no mostrados). Con este antecedente, se realizó análisis de regresión lineal paso a paso ingresando solo 3 variables: IMC por ser la medida clínica más utilizada, la CC por ser el único predictor que explicó el HOMA-IR en análisis previo, y %GC por tener evidencia de ser un buen predictor de IR en niños y adolescentes¹¹. El modelo solo consideró a la CC como único predictor del HOMA-IR (Cuadro 3).

Se validó la capacidad predictiva de CC sobre el HOMA-IR, se observó que la capacidad predictiva de CC tiende a ser mayor entre los grupos de sobrepeso y obesidad (Cuadro 4 y Figura 1). Mediante las curvas ROC, se determinó que 81.5 cm de CC fue el valor con mayor sensibilidad y especificidad, 80.0% y 82.2% respectivamente (Figura 2).

Cuadro 1. Características bioquímicas y antropométricas de la población de estudio por rangos de IMC

	IMC kg/m ²				p
	< 18.5	18.5-24.9	25-27.5	>27.5	
n=60	3	36	11	10	
Edad (años) ^b	19 (18-20)	18 (17-20)	18.5 (17-20)	18 (17-19)	.343
Glucosa (mg/dl) ^a	102 ± 9.84	104.3 ± 2.87	105.4 ± 5.50	104.0 ± 4.77	.992
Insulina (μU/ml) ^a	5.79 ± 2.35	10.24 ± 0.97	13.24 ± 1.61	19.20 ± 2.87	.001
HOMA-IR ^a	1.56 ± 0.72	2.65 ± 0.28	3.57 ± 0.57	5.01 ± 0.80	.003
PC (kg) ^b	44.9 (31-45.7)	56.1 (44.6-70)	66.95 (61.6-75.4)	73.6 (62.7-84.90)	.0001
IMC (kg/m ²) ^b	17.6 (16.9-18)	22.4 (18.5-24.8)	26.4 (25.7-27.2)	29.4 (27.7-33.2)	.0001
CC (cm) ^b	64.0 (60 - 65)	73.5 (64 -89)	82.5 (78 - 89)	90 (82 - 100)	.0001
ICC (cm) ^b	.72(.72-.98)	.79 (.67-.93)	.79 (.73-.84)	.88 (.76-.91)	0.143
ICA (cm) ^b	.39 (.39-.40)	.46 (.41-.56)	.51 (.47-.55)	.57 (.52-.64)	.0001
% GC ^b	21.2 (18.4-21.8)	30.7 (21.1-39.3)	37.2 (33.1-40.9)	40.7 (35-46.7)	.0001
MM (kg) ^b	33.3 (31.8-42.5)	37.15 (21.6-42.5)	39.4 (36.4-45.5)	42.7 (36.6-45.4)	.0001
PB (mm) ^b	7(5-11)	9 (4-16)	11.5 (6-17)	16 (11-20)	.0001
PT (mm) ^b	11 (11-12)	18 (10-25)	20 (16-30)	22 (17-32)	.0001
PSE (mm) ^b	9 (9-10)	17.25 (11-25)	19 (11.5-26)	25 (15-38)	.0001
PSrl (mm) ^b	11 (9-21)	18 (6-26)	21.5 (16.5-29)	22 (15-40)	.001

Los valores descriptivos son expresados según se indica: ^amedia ± error estándar; ^bmediana (min-max). La comparación de medias y medianas entre grupos para cada variable fue hecha con ANOVA de 1 vía, nivel de significancia p<0.05. PC: peso corporal; IMC: índice de masa corporal; CC: circunferencia de la cintura; ICA: índice cintura/altura; ICC: índice cintura/cadera; %GC: % de grasa corporal; MM: masa muscular; PB: pliegue bicipital; PT: pliegue tricipital; PSE: pliegue subescapular; PSrl: pliegue suprailíaco. n=60

Cuadro 2. Correlación de las variables antropométricas con el HOMA-IR

Marcadores antropométricos	Correlación de Pearson	Significancia bilateral, p
PC	.474	.0001
IMC	.448	.0001
CC	.571	.0001
ICA	.516	.0001
ICC	.328	.01
% GC	.483	.0001
MM	.316	.014
PB	.431	.001
PT	.441	.000
PSE	.405	.001
PSrl	.281	.001

Correlación de Pearson bilateral. PC: peso corporal; IMC: índice de masa corporal; CC: circunferencia de la cintura; ICA: índice cintura/altura; ICC: índice cintura/cadera; %GC: % de grasa corporal; MM: masa muscular; PB: pliegue bicipital; PT: pliegue tricipital; PSE: pliegue subescapular; PSrl: pliegue suprailíaco. La significancia se estableció cuando $p \leq 0.05$.

Cuadro 3. Coeficientes de la Regresión lineal múltiple paso a paso.

Modelo	F	R ²	ΔR ²	error estándar	β	p	1-β	f
1	28.006	0.326	0.314	1.75	.571	.001	0.96	0.48
CC	(1.58)							

El modelo excluye a las variables antropométricas IMC y %GC como variables predictivas de HOMA-IR, toda vez que CC es ingresada al modelo. Todos los índices de significancia, potencia estadística y tamaño del efecto son adecuados. La ecuación resultante del modelo: $\text{HOMA-IR} = -7.281 + 0.134(\text{CC})$. IMC: índice de masa corporal; %GC: % de grasa corporal; CC: circunferencia de la cintura.

Cuadro 4. Validación de la capacidad de la CC para predecir el HOMA-IR en los diferentes rangos y categorías de IMC.

Rangos de IMC	Modelados HOMA-IR media $\pm$ EE	Observados HOMA-IR media $\pm$ EE	p	Rho de Spearman	p
18.5-24.9	2.61 $\pm$.11	2.65 $\pm$.28	0.131	.308	.033
25-27.5	3.78 $\pm$.16	3.57 $\pm$ 0.57	0.472	.372	.144
>27.5	4.85 $\pm$.25	5.01 $\pm$ 0.80	0.9476	.300	.188
Cohorte completa	3.14 $\pm$.155	3.18 $\pm$.273	0.868	.380	.001
Categorías de IMC					
NP	2.61 $\pm$.11	2.65 $\pm$.28	0.88	.308	.033
SP	4.0 $\pm$.16	4.26 $\pm$.66	0.97	.461	.036
OB	5.42 $\pm$.27	4.54 $\pm$.54	0.30	.812	.094

Para validar la capacidad predictiva de la CC, sus valores fueron sustituidos en la ecuación obtenida por el modelo, así se obtuvieron los valores modelados de HOMA-IR. La comparación de medias de los valores modelados y observados por rango y categoría de IMC, no mostraron diferencia estadística (prueba de Mann-Whitney). Las correlaciones entre los HOMA-IR modelados vs observados, por rango y categoría de IMC, se realizaron a través de Rho de Spearman, se observó que los coeficientes de correlación tienden a elevarse en función de la categoría de IMC, pero no en el rango >27.5. NP: normopeso, SP: sobrepeso; OB: obesidad; IMC: índice de masa corporal, CC: circunferencia de la cintura. Los valores de HOMA-IR están expresados como media $\pm$ error estándar: EE. La significancia estadística se estableció, cuando $p \leq 0.05$.

Figura 1. Los puntos corresponden a los coeficientes de correlación entre los valores de HOMA-IR modelados (usando los valores de la CC) y los valores de HOMA-IR observados, separados por rangos (círculos) y categorías (cuadros) de IMC. Por categorías se observa que la relación es menor en NP y se fortalece en el grupo de OB. NP: normopeso, SP: sobrepeso; OB: obesidad; CC: circunferencia de la cintura; IMC: índice de masa corporal.

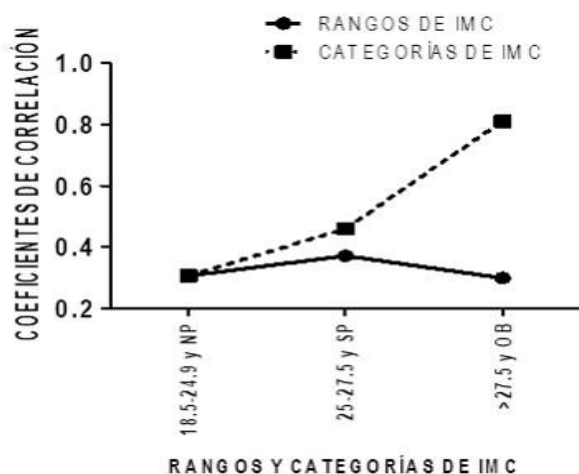
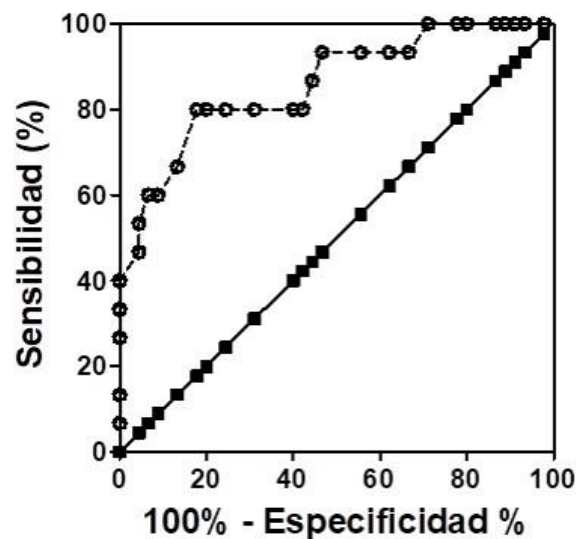


Figura 2. Curva ROC de CC para el diagnóstico de RI. 81.5 cm de CC fue el punto que mostró la mayor sensibilidad y especificidad, 80.0% y 82.2% respectivamente. El área bajo la curva fue de 0.858. CC: circunferencia de la cintura; RI: resistencia a la insulina.



DISCUSIÓN

En este estudio, se encontró a la CC como la única medida antropométrica que explica la variabilidad del HOMA-IR. Este estudio se realizó en una cohorte de 60 mujeres de 17- 20 años, sanas y sin ningún tratamiento farmacológico. El estrecho rango de edad de las participantes permitió, una observación más clara de la relación que existe entre las variables antropométricas y la RI, sin que la edad fuera un factor de confusión, como sucede en otros estudios. La edad como un factor independiente que explica la variabilidad de la RI ha sido abordada ampliamente y es controversial, como lo muestra el grupo europeo para el estudio de la resistencia a la insulina (EGIR); que analizó a 1146 hombres y mujeres de entre 18 y 85 años, con tolerancia normal a la glucosa; ellos encontraron

que solo en el subgrupo de mujeres delgadas, la acción de insulina ajustada por IMC disminuía significativamente con la edad; aunque ellos argumentan que esta disminución, parece estar asociada a cambios en la composición corporal¹². Sin embargo, una desventaja en nuestro estudio, es que las observaciones se circunscriben a esta cohorte, e impide su extrapolación a otros grupos. Además, el tamaño de la cohorte fue pequeño, estudios poblacionales son necesarios para validar los resultados de este estudio. En contraparte, ni la edad, sexo o ejercicio (datos no mostrados), fueron variables de confusión en este estudio.

La relación entre obesidad y muchas ECNT está ampliamente documentada; y que es la RI asociada a obesidad, el vínculo que promueve la fisiopatología de estas enfermedades^{2,3}. Además, la obesidad presente desde la infancia y la adolescencia, es un elemento común en la historia natural de algunas ECNT¹³. En contrasentido, la pérdida de tejido adiposo mejora el perfil de riesgo para la enfermedad en niños y adolescentes con obesidad¹⁴.

Aunque la capacidad de la insulina para mediar sus acciones anabólicas varía sustancialmente en sujetos sanos, por factores como la edad y el nivel de ejercicio, la obesidad y el sobrepeso son los principales factores de riesgo para desarrollar RI. En nuestro estudio confirmamos lo anterior, los valores de HOMA-IR e insulina se incrementaron en función del IMC (Cuadro 1).

Utilizamos el HOMA-IR de Mathews, porque es un procedimiento que correlaciona bien ($r=0.87$) con el Clamp⁵, en adolescentes es el método más confiable comparado con otras medidas para estimar la RI¹⁵. Y establecimos los valores normales del HOMA-IR para esta cohorte, con el criterio más usado para diagnosticar RI, el percentil ≥ 75 de la distribución de los valores, resultando de 4.3, este punto de corte fue ligeramente mayor al establecido en 4.0 para una población de niños y adolescentes con obesidad y rango de edad de 4-15 años¹⁴, a diferencia de nuestra población con un rango más estrecho de 17-20 años. Aparentemente, el punto de corte del HOMA-IR es mayor en niños y adolescentes que en población adulta, como lo sugieren algunos estudios. Por ejemplo, Keskin M y col, establecen este valor en adolescentes con obesidad en ≥ 3.16 ; ellos argumentan que, para este grupo de edad, el punto de corte de HOMA-IR debe ser mayor que en adultos¹⁵. Por supuesto, esto último debe estudiarse con mayor profundidad. Establecer puntos de corte es necesario, porque existen factores como el envejecimiento, la distribución de la grasa visceral, la actividad física, diferencias étnicas y factores dietéticos que pueden producir variabilidad entre las distintas poblaciones¹⁶.

Dada la relación que existe entre adiposidad corporal y RI, resulta extremadamente útil estimar la RI mediante los métodos basados en la antropometría, es una técnica sencilla, de bajo costo, y portátil; según la OMS es un método

que está subutilizado en la orientación de las políticas de salud pública y las decisiones clínicas, que puede ayudar a predecir la salud. El IMC ha sido ampliamente usado en el primer nivel de atención en México, como una herramienta de tamizaje en la detección temprana de sujetos de riesgo para ECNT; correlaciona con el HOMA-IR en sujetos sanos y enfermos¹⁷ y esta relación se fortalece entre los que muestran alteración metabólica¹⁸. Interesantemente, en un estudio con 1298 adolescentes con un promedio de edad de 17 años, se observó que la correlación entre el IMC y el HOMA-IR aumenta en la transición de sobrepeso hacia la obesidad, y notablemente, no cambia de normopeso a sobrepeso¹¹. En nuestro estudio todos los indicadores de obesidad, correlacionaron significativamente con el HOMA-IR, principalmente las medidas de obesidad central, de grasa corporal, y ligeramente menor las de masa corporal (Cuadro 2). Es importante resaltar que aquí, observamos que la correlación de la CC con el HOMA-IR fue sustancialmente mayor comparada con otros estudios^{7,11,19}, esto puede ser resultado del diseño de nuestro estudio, al evaluar la relación de las variables de interés sin influencia de variables no deseadas, como edad, sexo, ejercicio y etnia; sugiere además que, esta relación puede estar subestimada por otros estudios.

El modelo de regresión lineal, mostró que la CC es el único predictor de RI en esta cohorte, ex-

cluyó al IMC y %GC (Cuadro 3), adicionalmente, mostramos que la capacidad predictiva de la CC es mayor en valores más altos de IMC y menor en delgados (Cuadro 4 y Figura 1), en apoyo a esto, observaciones similares fueron hechas en una muestra de estudiantes predominantemente hispanos y afroamericanos, de edades entre 14 y 20 años¹¹. Esto es congruente con el concepto prevalente de los últimos años, sobre la importancia de la distribución del tejido adiposo, particularmente la grasa peri-visceral como elemento clave en las alteraciones metabólicas^{1,20}

Mediante curvas ROC, establecimos que valores ≥ 81.5 cm de CC muestran mayor sensibilidad y especificidad para predecir RI (Figura 2); este es un valor menor al establecido por la NCEP-ATPIII de ≥ 88 cm, como criterio para síndrome metabólico, pero es muy similar a los 80 cm que establece el EGIR para el mismo fin; y mayor al establecido por Gómez y col en ≥ 76.5 cm de CC⁷. Este valor obtenido, menor que el estándar de 88 cm de CC para mujeres, indica que es muy probable que los estándares actuales de las medidas de obesidad en México, subestimen la significancia clínica y epidemiológica de la obesidad, lo que llevaría al ajuste a la baja de estos puntos de corte como en otras poblaciones similares a la nuestra.^{1,10}

En conclusión, en este estudio con los datos obtenidos mostramos que posiblemente la relación entre la CC y el HOMA-IR puede estar sub-

estimada por variables que encubren el fenómeno como la edad, el ejercicio, la etnia y el sexo. Concluimos que en mujeres jóvenes no diabéticas valores ≥ 81.5 cm CC es una medida antropométrica poderosa y única para predecir RI. Proponemos que la CC sea tomada en cuenta por los médicos del primer nivel de atención como herramienta de escrutinio de RI.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Referencias

1. Chooi YC, Ding C, Magkos F. The epidemiology of obesity. *Metabolism* 2019; 92:6-10.
2. Abdullah A, Peeters A, Courten M, Stoelwinder J. The magnitude of association between overweight and obesity and the risk of diabetes: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Diabetes Res Clin Pract* 2010; 89(3): 309-19.
3. Bogardus C, Lillioja S, Mott DM, Hollenbeck C, Reaven GM. Relationship between degree of obesity and in vivo insulin action in man. *Am J Physiol* 1985; 248: E286-E291.
4. Kim JK. Hyperinsulinemic-euglycemic clamp to assess insulin sensitivity in vivo. *Methods Mol Biol* 2009; 560: 221-238.
5. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985; 28(7):412-9.
6. Suárez GS, Díaz GL, Alvarez CA, López FV, Arias GMT, Prieto DM. Use of anthropometric measures to predict insulin resistance. *Endocrinol Nutr* 2008; 55(2):69-77.
7. Gómez GA, Nieto AE, Gómez AC, Figueroa NB, Álvarez AC. Parámetros antropométricos como predictores de resistencia a la insulina en adultos con sobrepeso y obesidad. *At Primaria* 2010; 42(7):364-371.
8. Michaelsen VL, Braaten T, Kvaløy K, Melhus M, Broderstad AR. Relationships between metabolic markers and obesity measures in two populations that differ in stature—The SAMINOR Study. *Obes Sci Pract* 2020; 6(3): 324-339.
9. Faulkner JA. Physiology of swimming and diving. *Res Q* 1966; 37(1):41-54.
10. Fernández RJM, Vayreda M, Casamitjana R, Saez M, Ricart W. Body mass index (BMI) and percent fat mass. A BMI > 27.5 kg/m² could be indicative of obesity in the Spanish population. *Med Clin (Barc)* 2001; 117: 681-684.
11. Wedin WK, Diaz GL, Convit AJ. Prediction of insulin resistance with anthropometric measures: lessons from a large adolescent population. *Diabetes Metab Syndr Obes: Targets Therapy* 2012; 5: 219-225.
12. Ferrannini E, Vichi S, Beck NH, Laakso M, Laakso P, Smith G and European Group for the Study of Insulin Resistance. Insulin Action and Age: European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *Diabetes* 1996; 45 (7): 947 - 953.

13. Srinivasan SR, Myers L, Berenson GS. Changes in metabolic syndrome variables since childhood in prehypertensive and hypertensive subjects: The Bogalusa Heart Study. *Hypertension* 2006; 48:33-9.
14. Reinehr T, Andler W. Changes in the atherogenic risk factor profile according to degree of weight loss. *Arch Dis Child* 2004; 89:419 – 422.
15. Keskin M, Kurtoglu S, Kendirci M, Atabek ME, Yazici C. Homeostasis model assessment is more reliable than the fasting glucose/insulin ratio and quantitative insulin sensitivity check index for assessing insulin resistance among obese children and adolescents. *Pediatrics* 2005; 115(4): e500-3.
16. Vasques AC, Rosado LE, Galfenas R, Geloneze B. Critical analysis on the use of the homeostasis model assessment (HOMA) indexes in the evaluation of the insulin resistance and the pancreatic beta cells functional capacity. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2008; 52: 32-9.
17. Silva de Moraes PR, Lima SAL, de Souza VJT, Nogueira NM, Mendonca KL, Rolim-Povoa TI et al. Correlation of Insulin Resistance with Anthropometric Measures and Blood Pressure in Adolescents. *Arq Bras Cardiol* 2016;106(4):319-326.
18. Ceballos PJC, Solís MRA, Quevedo CA, López MJJD, Moreno CML. Resistencia a la insulina y su relación con alteraciones bioquímicas y antropométricas en adolescentes con prediabetes. *Rev Biomed* 2020; 31(1) 22-27.
19. Nițescu M, Streinu CA, Tusaliu M, Pitigoi D, Otelea M. Correlation between the waist circumference, diastolic blood pressure and insulin resistance in non-obese young adults. *Acta Endocrinol (Buc)* 2016; XII (4) 493-499.
20. Lena VG, Adams HB, Peshock R, Willet D, Shah B, Grundy S. Influence of body fat content and distribution on variation in metabolic risk. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(11): 4459–4466.

Variabilidad de la frecuencia cardíaca en adultos mayores con arritmias cardíacas

Variability of heart rate in elderly with cardiac arrhythmias

Manlio F. Lara-Duck^{1,2*}, Juan Rosales-Martínez², Antonio Gutiérrez-Sierra¹, Netzahualcoyotl Mayek-Pérez^{1,3}

1. Escuela de Medicina, Universidad México Americana del Norte AC, Tamaulipas, Reynosa, México
2. Clínica del Corazón, Tamaulipas, Reynosa, México
3. Universidad Autónoma de Tamaulipas, Unidad Académica Multidisciplinaria. Reynosa-Rhodes. Tamaulipas, Reynosa, México

***Autor de correspondencia:** Manlio F. Lara-Duck

C. Primera s/n, Col. el Círculo, 88640 Tamaulipas, Reynosa, México.

Correo electrónico: manlioflaraduck1997@gmail.com.

DOI <http://dx.doi.org/10.28960/revmeduas.2007-8013.v12.n3.004>

Recibido 28 de febrero 2021, aceptado 15 de abril 2022

RESUMEN

Objetivo: La prevalencia de arritmias cardíacas (AC) en pacientes mayores se incrementa por los cambios anatómicos cardíacos y vasculares, así como sus comorbilidades. Se compararon las variables del monitoreo HOLTER-24 en pacientes mayores con AC en Reynosa, México. **Material y métodos:** Estudio descriptivo, transversal, observacional, retrospectivo; incluyó 56 pacientes (33 mujeres, 23 hombres) con edad promedio de 83 años. Se identificaron por electrocardiografía 42 tipos de AC y se generó la información HOLTER-24 con base en género; tipo y número de arritmias. **Resultados:** Se identificaron 30 tipos de AC que se clasificaron en sinusales; bloqueos aurículo-ventriculares; bloqueos de rama; supraventriculares; ventriculares; sinusal-ventricular; otras (12 tipos) y sin arritmias. AC sinusales fueron las más frecuentes (13%) y, en mujeres las sinusales, supraventriculares y ventriculares (30%). La mayoría (83%) de los pacientes mostró una o dos AC. Ni el género ni la edad afectaron ($p < 0.05$) tipo o número de AC. Pacientes con bloqueos de rama o aurículo-ventricular mostraron mayores LTVN ($p < 0.05$). Los mayores promedios de PBV; LTV; LA, LTS, PERS, SDNN, LF; y BIGS se observaron en pacientes con una, dos, tres o cuatro AC, respectivamente y los menores promedios (excepto SDNN y LF) se presentaron en pacientes SA. Hubo asociaciones negativas ($p < 0.05$) entre tipo de AC con PBV y TAQV y positivas ($p < 0.05$) entre AC totales y LAHR, LTS, PERS, BIGS y CV. **Conclusiones:** Se detectaron 42 tipos de AC; la sinusal fue la más frecuente. El número de AC influyó en mayor medida las variables HOLTER-24.

Palabras clave: Ancianos, corazón, electrocardiografía.

SUMMARY

Objective: The prevalence of cardiac arrhythmias (CA) in older patients increases due to cardiac and vascular anatomical changes as well as their comorbidities. HOLTER-24 monitoring variables were compared in older patients with AC in Reynosa, Mexico.

Material and methods: descriptive, cross-sectional, observational, retrospective study; included 56 patients (33 women, 23 men) with a mean age of 83 years. 42 types of CA were identified by electrocardiography and HOLTER-24 information was generated based on gender; type and number of arrhythmias. **Results:** 30 types of CA were identified that were classified as sinus; atrio-ventricular blocks; branch blocks; supraventricular; ventricular; sinus-ventricular; others (12 types) and without arrhythmias. Sinus CA were the most frequent (13%) and, in women, sinus, supraventricular and ventricular (30%). The majority (83%) of the patients showed one or two CAs. Neither gender nor age affected ($p < 0.05$) type or number of CAs. Patients with bundle branch or atrioventricular blocks showed higher LTVN ($p < 0.05$). The highest PBV averages; LTV; LA, LTS, PERS, SDNN, LF; and BIGS were observed in patients with one, two, three or four ACs, respectively, and the lowest means (except SDNN and LF) were present in SA patients. There were negative associations ($p < 0.05$) between type of CA with PBV and TAQV and positive ($p < 0.05$) between total CA and LAHR, LTS, PERS, BIGS and CV. **Conclusions:** 42 types of CA were detected; sinus was the most frequent. The number of ACs influenced the HOLTER-24 variables to a greater extent.

Keywords: Aged, heart, electrocardiography.

INTRODUCCIÓN

En los ancianos ocurren cambios anatómicos y fisiológicos cardíacos como el aumento del tamaño de los miocitos en masa (reflejado como hipertrofia) y la calcificación del tejido de con-

ducción cardíaca. La calcificación reduce el funcionamiento del nódulo sinusal debido a la fibrosis que, a su vez, provoca la pérdida de las células y reduce la frecuencia cardíaca. Al afectarse la frecuencia cardíaca se afecta la presión arterial debido a la reducción de la elasticidad y

distensibilidad vascular. Las AC aumentan la morbilidad y mortalidad, mismas que son más frecuentes en presencia de comorbilidades o patologías agregadas^{1,2,3}.

En Estados Unidos la principal causa de muerte en mayores de 65 años son las cardiopatías. En 423 pacientes (75-85 años) de Nueva York estudiados con HOLTER-24 se observó que las arritmias cardíacas (AC) más frecuentes (93%) fueron las contracciones ventriculares prematuras; hubo baja prevalencia de taquicardia ventricular no sostenida (5%), taquicardia auricular paroxística (13%), fibrilación auricular (4%) y bloqueos auriculo-ventriculares (AV) (4%). La frecuencia sinusal de 24 h fue menor a 60 latidos/min en 13% de los pacientes, mientras que 11% tenían episodios transitorios de bradicardia grave (<40 latidos/min)⁴.

En España, la fibrilación auricular fue la AC sostenida más común y su prevalencia aumentó del 6 al 7% en las personas de 65 a 74 años y 13 a 17% en mayores a 75 años⁵. El 90% de los pacientes mostró una comorbilidad o patología de base, con 24% de prevalencia de AC; 14.4% exhibió extrasístoles ventriculares y supraventriculares escasas, sin síntomas; 18.9% mostró extrasístoles ventriculares y taquicardia ventricular con síntomas y 13.5% presentó 'flutter' y fibrilación auricular sintomáticas⁶. Del 70 al 90% de 310 pacientes de Nigeria (134 hombres y 176 mujeres) mostraron arritmias ventriculares

con episodios de taquicardia ventricular no sostenida. Los hombres mayores de 65 años tuvieron mayor frecuencia de bradicardias menores a 40 latidos/min; en ellos fueron poco frecuentes las pausas mayores a 3 s asociadas con enfermedad del nodo sinusal, así como bloqueos AV de segundo grado (Mobitz II). El 3% de los pacientes presentó bloqueo de rama derecha y del 8 al 10%, enfermedad cardíaca. Las AC más comunes fueron el complejo ventricular prematuro (51,5%) y el auricular prematuro (15%). Los pacientes con miocardiopatía dilatada mostraron AC ventricular en el 85,7% de los casos⁷.

La literatura indica alta prevalencia de las AC en pacientes mayores de diferentes países. El objetivo de este estudio fue comparar las variables del monitoreo electrocardiográfico continuo (HOLTER-24) en pacientes mayores de Reynosa, México con diagnóstico de arritmias cardíacas con base en género, edad, tipo de arritmia y arritmias totales.

MATERIAL Y MÉTODOS

Tipo de estudio y pacientes incluidos

El estudio fue descriptivo, transversal, observacional y retrospectivo. Se incluyeron 56 pacientes estudiados del 2014 al 2019 (edad promedio hombres = 83,1, IC = 81,2 – 84,9) y mujeres = 83,1, IC = 82,0 – 84,2), de los cuales fueron 33 mujeres y 23 hombres que ya se habían diagnosticado o fueron revisados por primera vez.

Los diagnosticados tenían electrocardiogramas y ecocardiogramas de control. Los criterios de inclusión fueron pacientes diagnosticados con una o más AC y de exclusión, pacientes en los que no se observó un trazo electrocardiográfico óptimo.

Una vez diagnosticados, se identificaron los tipos de AC presentes en cada paciente con base en el HOLTER-24. Para ello, primero se efectuó un electrocardiograma confirmatorio para AC, luego se colocó el HOLTER-24 de doce derivaciones (CONTEC™ DYNAMIC ECG SYSTEMS, modelo TLC5000. Qinhuangdao, China).

Variables medidas

El HOLTER-24 mide 34 variables correspondientes a la variabilidad de la frecuencia cardíaca (VFC) y se dividen en variables de frecuencia cardíaca (HR, seis variables); tiempo-dominio (cinco variables); frecuencia-dominio (cinco); Sinusal (ocho); Ventricular (ocho) y tiempo de pausa (dos) (cuadro 1)^{8,9}.

Clasificación de pacientes por tipos de arritmias

Los pacientes se clasificaron, según el trazo electrocardiográfico, en siete clases de AC: S = sinusales, AV = bloqueos auriculo-ventriculares; I grado, II grado intermitente y III grado (bloqueo AV completo), R = bloqueos de rama derecha e izquierda, SV = supraventriculares, V =

ventriculares, M = sinusales-ventriculares (mixtas), O = otras, donde se incluyó las ondas t invertidas compatibles con cardiopatía isquémica, buen o mal funcionamiento del marcapaso artificial, observación estrecha mediante HOLTER-24 dentro de un mes. Posterior a su última revisión (pacientes mayores graves), los tipos dentro de O fueron casos de pausas, bigeminismos no específicos, cardiopatía isquémica, entre otros. Un octavo grupo fue el de los pacientes sanos o sin arritmias = SA. Para las primeras seis clases de AC se identificaron 30 tipos, mientras que en O se incluyeron 12 tipos (cuadro 2)^{10,11}.

Análisis estadístico

Los datos obtenidos se analizaron con el programa estadístico Statistica versión 8,0™ (Stat-Soft, Inc. 2007; Tulsa, OK, EUA; <http://www.statsoft.com>). Para las variables cuantitativas continuas los resultados se presentaron como frecuencias y como porcentajes cuando fueron categóricas. Para la comparación entre los grupos de estudio (género) se utilizó la prueba de Mann-Whitney; para la comparación entre grupos de estudio (arritmia final: seis clases de arritmias, otros y SA; arritmias totales, de cero a cuatro) se utilizó la prueba de Kruskal-Wallis.

Cuadro 1. Variables y unidades de medida evaluadas por el monitoreo electrocardiográfico continuo (HOLTER-24) en pacientes mayores

HR	Tiempo-Dominio	Frecuencia-Dominio; (ms*ms)	S	V	TP
Av.HR	SDNN (ms)	POW	LTS	LTV	PIR-R >2000 ms
MIN-HR	SDANN (ms)	ULF	PBS	PBV	MAXIR-R 24h ms
MAX-HR	rMSSD (ms)	VLF	TAQS	TAQV	
LT	pNN50 (%)	LF	TLSP	TLVP	
LA	CV (%)	HF	BIGS	BIGV	
PA			TRIGS	TRIGV	
			PERS	PERV	
			MAX-LSM	MAX-LVM	

HR: frecuencia cardíaca; S: sinusal; V: ventricular; TP: tiempos de pausa; Av.HR: frecuencia cardíaca promedio; MIN-HR: frecuencia cardíaca mínima; MAX-HR: frecuencia cardíaca máxima; LT: latidos totales; LA: latidos anormales; PA: permillage anormal; POW: poder; ULF: frecuencia ultra baja; VLF: frecuencia muy baja; LF: frecuencia baja; HF: frecuencia alta; LTS: total de latidos sinusales; PBS: presión sanguínea de origen sinusal; TAQS: latidos compatibles con taquicardia sinusal; TLSP: total de latidos sinusales pares; BIGS: bigeminismo sinusal; TRIGS: trigeminismo sinusal; PERS: permillage sinusal; MAX-LSM: máximo de latidos sinusales por minuto; LTV: total de latidos ventriculares; PBV: presión sanguínea de origen ventricular; TAQV: latidos compatibles con taquicardia ventricular; TLVP: total de latidos ventriculares pares; BIGV: bigeminismo ventricular; TRIGV: trigeminismo ventricular; PERV: permillage ventricular; MAX-LVM: máximo de latidos ventriculares por minuto; PIR-R >2000 ms: pausa de intervalos R-R >2000 ms; MAXIR-R 24 h ms: máximo de intervalos R-R en 24 h ms.

Cuadro 2. Clasificación de tipos y subtipos de arritmias cardíacas identificadas en pacientes mayores

Tipo de Arritmias	Pacientes por tipo de arritmia	Pacientes por subtipo de arritmia (n=41)
S	9	Enfermedad del Nodo Sinusal = 7, Bradicardia Sinusal = 3, Taquicardia Sinusal = 2, Enfermedad del Nodo Sinusal Incipiente = 2, Extrasístoles Auriculares Escasas = 1, Pausas Sinusales ≤ 2 Seg = 2, Extrasístoles Auriculares = 3, Pausas Sinusales = 2, Extrasístoles Auriculares Múltiples = 1.
AV	3	Bloqueo A/ V Completo (Tercer Grado) = 3, Bloqueo A/ V Primer Grado = 1, Bloqueo A/ V Segundo Grado Intermitente = 1.
R	2	Bloqueo Completo Rama Derecha = 2, (QRS Ancho) Compatible con Bloqueo Rama Izquierda Completo = 3.
SV	9	FA Respuesta Lenta = 3, Ritmo Irregular de FA Con Pausas ≥ 2 seg = 3, FA Respuesta Regular = 2, FA = 3, FA Respuesta Irregular = 4, Taquicardia Supraventricular = 1, Taquicardia Supraventricular Paroxística = 2, Taquicardia Supraventricular No Sostenida = 2, Taquicardia Supraventricular Aislada = 2.
V	3	Extrasístoles Ventriculares = 2, Extrasístoles Ventriculares Aisladas = 4, Extrasístoles Ventriculares Múltiples = 1.
M	4	Extrasístoles Auriculares y Ventriculares Múltiples = 2, Extrasístoles Auriculares y Ventriculares = 1, Extrasístoles Auriculares y Ventriculares Escasas = 1, Extrasístoles Auriculares y Ventriculares Aisladas = 3.
O	12	Marcapaso Ritmo Normal por la Noche = 1, Posible Colocación del Marcapaso = 3, Colocación de Marcapaso = 4, Pausas > 2 seg = 1, Se recomienda Cateterismo Coronario = 1, Bigeminismo = 1, Ondas T Invertidas = 4, Cardiopatía Isquémica = 4, Tratamiento con Metoprolol y Amioradona (Disminución de Dosis) = 2, Marcapasos Funcionando = 2, Nuevo holter-24 h Dentro de 1 Mes = 1, Observación Estrecha = 1.

Los números indican a los pacientes por subtipos de arritmias cardíacas. S: sinusal; AV: bloqueos aurículo-ventriculares; R: bloqueos de rama; SV: supraventriculares; V: ventriculares; M: arritmias de origen sinusal y ventricular; O: corresponden a subtipos no considerados como tipos de AC, p. ej: ritmos de marcapasos, ondas t invertidas que confirman una cardiopatía isquémica.

RESULTADOS

Tipos de arritmias en pacientes mayores

En este estudio se identificaron seis clases de AC: S, AV, R, SV, V, M; derivadas de 30 tipos; otros 12 tipos se agruparon en la clase O. Las AC más frecuentes fueron enfermedad del nodo sinusal (siete pacientes); fibrilación auricular de respuesta irregular, extrasístoles ventriculares

aisladas, colocación del marcapaso, ondas t invertidas y cardiopatía isquémica (cuatro pacientes en cada una) (cuadro 2). Las mujeres tuvieron mayor frecuencia de ocurrencia de arritmias R, SV, V y subtipos del tipo O, y sólo ellas mostraron los subtipos AV. La mayoría de los pacientes mostraron una o dos arritmias (cuadro 3).

Cuadro 3. Género y edad de pacientes mayores, clasificados con base en la arritmia final o arritmias totales

Arritmias finales	n	Hombres	Mujeres	P	Edad hombres (IC 95%)	Edad mujeres (IC 95%)	P
S	11	7	4	0.365	83.6 (79.6-87.6)	86.0 (79.5-92.5)	0.386
AV	2	0	2	0.157	-	84.5 (65.4-100.6)	-
R	3	1	2	0.564	85.0 (-)	80.0 (-)	-
SV	12	3	9	0.083	81.3 (75.6-87.1)	83.2 (81.3-85.2)	0.282
V	4	1	3	0.317	83.0 (-)	81.0 (76.7-85.3)	0.422
M	5	3	2	0.655	88.7 (70.0-107.3)	85.0 (46.9-123.2)	0.586
O	17	7	10	0.467	81.1 (79.2-83.1)	82.7 (80.4-84.9)	0.279
SA	2	1	1	1.000	80.0 (-)	81.0 (-)	-
Arritmias totales							
0	2	1	1	1.000	80.0 (-)	81.0 (-)	-
1	25	9	16	0.162	85.7 (81.5-89.9)	83.6 (81.7-85.4)	0.2511
2	20	8	12	0.371	81.8 (79.6-84.1)	83.6 (81.9-85.3)	0.180
3	7	3	4	0.705	79.7 (78.2-81.1)	80.5 (78.9-82.1)	0.259
4	2	2	0	0.157	83.0 (81.0-83.3)	0	-
Total	56	23	33	0.181	83.1 (81.2-84.9)	83.1 (82.0-84.2)	0.972

S: sinusal; AV: bloqueos auriculo-ventriculares; R: bloqueos de rama; SV: supraventriculares; V: ventriculares; M: arritmias de origen sinusal y ventricular; O: corresponden a subtipos no considerados como tipos de AC; SA: pacientes mayores sin arritmia cardíaca.

Variables HOLTER-24 en pacientes mayores

Ni el género ni la edad afectaron significativamente ($p < 0,05$) la frecuencia de las AC de acuerdo con su clase o tipo ni el número total de

AC en pacientes mayores (cuadro 3). No se detectaron diferencias significativas ($p < 0,05$) entre pacientes clasificados por el tipo de AC final con excepción de LTV, donde los promedios mayores correspondieron a las clases R (2890), V

(2715) y AV (2701); los menores valores se observaron en pacientes SA (123) y con M (682) (datos no incluidos).

Diferencias significativas ($p < 0,05$) entre pacientes se detectaron de acuerdo con el número de AC para las variables LA, LTS, PERS, BIGS, LTV, PBV, SDNN, CV, LF, El mayor promedio de PBV se observó en pacientes con una arritmia; para el caso de LTV, en pacientes con dos arritmias; para las variables LA, LTS, PERS, SDNN, y LF los mayores promedios se detectaron en pacientes con tres AC y, para BIGS en pacientes con cuatro AC. En el caso de CV, todos los pacientes con AC fueron diferentes

($p < 0,05$) a los pacientes SA. En todos los casos de las variables significativas, los pacientes SA presentaron los menores valores o promedios, con excepción de SDNN y LF, donde se observaron promedios similares a los de pacientes con cuatro AC (cuadro 4).

El análisis de correlación por tipo de AC final identificó asociaciones negativas intermedias ($r = -0,34$ a $-0,38^*$) con PBV y TAQV. Las AC totales por paciente se asociaron positivamente y con magnitudes intermedias ($r = 0,34$ a $0,41^*$) con las variables LAHR, LTS, PERS, BIGS y CV.

Cuadro 4. Promedios de variables del monitoreo electrocardiográfico continuo (HOLTER-24) en pacientes mayores clasificados por arritmias totales

Tipo	Arritmias totales					P	Tipo	Arritmias totales					P
	0 (n=2)	1 (n=25)	2 (n=20)	3 (n=7)	4 (n=2)			0 (n=2)	1 (n=25)	2 (n=20)	3 (n=7)	4 (n=2)	
HR							T-D						
Av.HR	76.0	72.5	65.2	63.2	65.0	0.418	SDNN	175.2	130.6	177.4	200.2	119.4	0.031*
MIN-HR	60.0	55.8	51.2	47.5	60.0	0.141	SDANN	237.8	195.5	220.2	288.8	298.3	0.181
MAX-HR	95.0	105.3	103.7	81.4	70.5	0.183	rMSSD	180.3	112.6	160.7	189.2	127.2	0.051
LT	37538.0	100125.8	90758.3	94520.0	88327.0	0.136	pNN50	25.1	27.1	36.9	41.7	45.3	0.212
LA	8.0	5437.4	7046.7	7644.0	6459.0	0.039*	CV	0.0	0.1	0.1	0.1	0.1	0.008**
PA	70372.5	54.0	79.4	93.0	73.0	0.252	F-D						
S							POW	23123.4	8314.9	13090.1	28064.5	4403.0	0.055
LTS	70.0	3765.2	4420.3	5671.4	5140.0	0.042*	ULF	15455.7	3051.4	4093.4	5780.7	1061.3	0.101
PBS	2.0	313.5	311.6	390.2	49.0	0.699	VLF	5361.6	2637.1	4553.0	14909.3	1836.6	0.061
TAQS	1.5	121.5	159.4	204.5	15.5	0.641	LF	1082.2	1177.7	2030.9	4354.6	643.0	0.050*
PERS	0.0	38.0	52.5	65.4	58.0	0.031*	HF	1223.8	1448.7	2417.6	3019.7	862.0	0.094
BIGS	0.0	59.7	53.2	53.2	387.0	0.015*	T-P						
TRIGS	0.0	31.6	32.8	42.0	15.0	0.234	PIR-R >2000 ms	21.5	152.4	120.2	65.2	116.0	0.099
MAX-LSM	4.5	26.3	28.6	25.1	36.0	0.115	MAXIR-R 24h ms	28852.5	12415.6	18584.2	17566.4	26945.0	0.059
V													
LTV	123.0	1672.1	2754.9	1972.5	1319.0	0.024*							
PBV	0.5	95.5	83.2	78.4	29.5	0.547*							
TAQV	57.0	56.7	66.3	31.7	22.0	0.739							
PERV	5.5	15.5	31.6	27.4	14.0	0.091							
BIGV	0.5	10.5	24.4	55.0	9.0	0.069							
TRIGV	0.0	14.6	37.1	9.0	4.0	0.175							
MAX-LVM	5.0	20.8	20.9	18.8	19.0	0.266							

HR: frecuencia cardíaca; Av.HR: frecuencia cardíaca promedio; MIN-HR: frecuencia cardíaca mínima; MAX-HR: frecuencia cardíaca máxima; LT: latidos totales; LA: latidos anormales; PA: permillage anormal; S: sinusal; LTS: total de latidos sinusales; PBS: presión sanguínea de origen sinusal; TAQS: latidos compatibles con taquicardia sinusal; PERS: permillage sinusal; BIGS: bigeminismo sinusal; TRIGS: trigeminismo sinusal; MAX-LSM: máximo de latidos sinusales por minuto; V: ventricular; LTV: total de latidos ventriculares; PBV: presión sanguínea de origen ventricular; TAQV: latidos compatibles con taquicardia ventricular; PERV: permillage ventricular; BIGV: bigeminismo ventricular; TRIGV: trigeminismo ventricular;; MAX-LVM: máximo de latidos ventriculares por minuto; T-D: tiempo-dominio; SDNN: desviación estándar de intervalos NN; SDANN: desviación estándar de los intervalos NN promedio para cada segmento de 5 min de un registro de HRV de 24 h; rMSSD: raíz cuadrada de la media de las diferencias de la suma de los cuadrados entre intervalos RR; pNN50: porcentaje de intervalos RR sucesivos que difieren en más de 50 ms; CV: coeficiente de variación; F-D: frecuencia-dominio; POW: poder; ULF: frecuencia ultrabaja; VLF: frecuencia muy baja; LF: frecuencia baja; HF: alta frecuencia; T-P: tiempos de pausa; PIR-R >2000 ms: pausa de intervalos R-R >2000 ms; MAXIR-R 24 h ms: máximo de intervalos R-R en 24 h ms.

DISCUSIÓN

Tipos de arritmias y frecuencia de arritmias

En este estudio se identificaron 42 tipos de AC que, a su vez, se clasificaron en seis clases y que incluyeron 30 tipos: S, AV, R, SV, V, M. Además, se observaron doce tipos clasificados como 'otros'. Las AC más frecuentes fueron la enfermedad del nodo sinusal (siete pacientes); fibrilación auricular de respuesta irregular, extrasístoles ventriculares aisladas, colocación del marcapaso, ondas t invertidas y cardiopatía isquémica (cuatro pacientes en cada una). Las mujeres tuvieron mayor frecuencia de ocurrencia de arritmias R, SV, V y otras arritmias y sólo ellas mostraron los subtipos AV. La mayoría de los pacientes mostraron una o dos arritmias.

Los tipos y número de AC difieren de acuerdo con la edad, la raza¹² o el género: en las mujeres se observa mayor frecuencia de AC (59%) que en los hombres (41%). En más de 30 mil sujetos de Nueva York (edad promedio = 82.7, 63% mujeres), los pacientes blancos no hispanos exhibieron mayor frecuencia de anomalías de la conducción (bloqueo de rama) y mayor incidencia de fibrilación auricular (12,6%, $p < 0,05$). En contraparte, los hispanos tuvieron la mayor proporción de ritmo sinusal normal. Los pacientes afroamericanos presentaron la mayor frecuencia de FA (6,3%), hipertrofia ventricular izquierda (25,5%), desviación del axis derecho (13,5%) y anomalías en el electrocardiograma (72,8%)¹³. Otro estudio también de EUA reportó

que las AC más frecuentes fueron latidos ectópicos supraventriculares y ventriculares¹⁴. En contraste, en Hong Kong (1454 pacientes, 85% mujeres, edades entre 60-94 años) se encontraron AC en 183 pacientes (12.6%), con mayor frecuencia de anomalías de conducción y bradicardia sinusal (9.8%)¹⁵.

En Lagos, Nigeria (414 pacientes, 56% mujeres, edades de 13-95 años), el análisis con HOLTER-24 permitió observar que, dentro de las AC sinusales, las extrasístoles auriculares fueron las más comunes, mientras que entre las ventriculares fueron las extrasístoles ventriculares; ambos tipos se observaron en 80 pacientes de 65 años. La AC más frecuente entre las SV fue la fibrilación auricular (siete casos); también se observaron tres casos con enfermedad del nodo sinusal¹⁶. Mientras tanto, en pacientes mayores de 60 años de Vietnam se observó una prevalencia del 51% de AC; donde las más frecuentes fueron las arritmias auriculares (30,6%), los trastornos de la conducción (22,3%), las arritmias ventriculares (6,6%) y la fibrilación auricular (10,7%)¹⁷.

En España, el estudio de 118 pacientes (24% hombres; edad promedio de $101,5 \pm 1,7$ años) el electrocardiograma (ECG) y ecocardiograma en seguimiento por seis meses indicó que las mujeres mostraron menor frecuencia de ECG anormal (72%) que los hombres (93%); los pacientes con anomalías significativas en la ecocardiografía eran menos capaces de caminar 6 m

(33% vs. 54%). Se encontró fibrilación/aleteo auricular en 27 sujetos (26%)¹⁸. Cuarenta y dos pacientes centenarios “sanos” (12 hombres, 30 mujeres; edad promedio de $101,43 \pm 1,8$ años) de Messina, Italia se analizaron clínica y funcionalmente (ECG y datos clínicos) y se encontraron registros de ECG normales en solo siete pacientes (16.6%). Las anomalías observadas con mayor frecuencia incluyeron desviación del eje izquierdo y hemibloqueo anterior izquierdo (16 pacientes, 38%), hipertrofia ventricular izquierda y anomalías inespecíficas de la onda ST-T (13, 31%). No hubo diferencias significativas en las variables medidas entre hombres y mujeres ni relación entre las variables y la edad de fallecimiento¹⁹.

Un resultado significativo de este trabajo fue identificar pacientes con hasta cuatro tipos de AC. Destaca también la detección de bradiarritmias con <45 latidos/min, cuyos pacientes requieren la colocación de un marcapaso artificial al igual que cuando presentan un tipo de bloqueo AV dependiendo de su gravedad. La fibrilación auricular también fue frecuente y se detectó en forma sostenida y con ritmo de diferente respuesta; lento y/o irregular. No se observaron pacientes con taquicardia ventricular debido posiblemente a la edad de los pacientes. Dicha AC podría ser de mal pronóstico, al igual que las bradiarritmias <45 LPM y los bloqueos AV. Por ello, entre las AC clasificadas como ‘otras’ se observan subtipos como la recomendación de colocar un marcapaso y valorar su

función. Aquí se incluyen pacientes con ondas t invertidas y recomendación de un cateterismo coronario ya que desarrollaron isquemia al tratarse de pacientes con riesgo coronario debido a aterosclerosis, sedentarismo, diabetes o hipertensión arterial, debido a su estilo de vida.

Variabilidad de la frecuencia cardíaca con relación a las arritmias

En este trabajo se observó que el mayor PBV se observó en pacientes con una AC y, de LTV, en pacientes con dos AC. Para LA, LTS, PERS, SDNN, LF los valores más altos se observaron en pacientes con tres AC y, para BIGS, con cuatro AC. En CV, los pacientes con AC fueron diferentes a pacientes SA. En general, los pacientes SA muestran los menores promedios, excepto en SDNN y LF, donde son similares a pacientes con cuatro AC. Los promedios mayores de LTV correspondieron a las clases de AC R (2890), V (2715) y AV (2701); los menores valores se observaron en pacientes sin arritmias (123) y con M (682). Los mayores valores para la arritmia V para LTV tiene sentido, ya que tiene subtipos de arritmias ventriculares en su mayoría extrasístoles ventriculares. En contraste, el tipo M incluye de igual forma extrasístoles del tipo sinusal y ventricular incluso en un mismo paciente y presentó los menores valores ya que la variable LTV cuenta el total de latidos de origen ventricular y no de origen sinusal.

En Suecia, el estudio de la VFC indicó que la media de HR fue más alta en el grupo control en comparación con los valores mostrados por once atletas varones ($73,2 \pm 2,8$ años) con larga historia de ejercicio regular extenuante, mientras que los valores de frecuencia-dominio (HR, POW, VLF, LF, HF y LF/HF) fueron menores en el control. Las evaluaciones durante 24 h de tiempo-dominio, frecuencia-dominio y las mediciones de TP mostraron un comportamiento irregular que aumentaba o disminuía dependiendo de la variable medida y el tipo y subtipo de AC. En contraste doce hombres ancianos ($74,5 \pm 2,7$ años) 'sanos', sedentarios o con actividad física moderada se efectuaron electrocardiogramas ambulatorios por 48 h para estimar su función cardíaca mediante VFC. Se observaron bradicardia <40 latidos/min, bloqueo AV de III grado con un intervalo R-R de 2.3 s, bloqueo AV de segundo grado intermitente por la noche (un paciente en cada caso). Dentro del tipo V las arritmias de complejo ventricular se presentaron en cinco pacientes. También, se detectaron tres pacientes con latidos ventriculares de múltiples formas o taquicardia ventricular como tal y, dentro del tipo SV, taquicardia supraventricular corta²⁰.

Para el tipo de arritmia final se identificaron asociaciones negativas intermedias con PBV y TAQV, probablemente debido a que son tres tipos de AC. Las arritmias totales por paciente se asociaron positivamente y con magnitud intermedia con LAHR, LTS, PERS, BIGS y CV. La

mayoría de las variables asociadas significativamente corresponden a la AC sinusal, debido a que fue una de las arritmias más frecuentes junto con SV. Conforme aumentó LTS se incrementó LAHR; a medida que aumentan los latidos de origen sinusal fuera del rango normal se consideraría como un ritmo o latido anormal. Cuando PERS aumenta se incrementan los valores de LTS debido a que PERS es un ritmo o una cantidad del ritmo por miles en porcentaje en relación con LTS. La variable con mayor dispersión fue CV.

La importancia de realizar un estudio de HOLTER-24 radica en que la gran mayoría de las AC pueden pasar desapercibidas debido a que son asintomáticas o no perciben los síntomas y pueden generar complicaciones graves, dependiendo del tipo de la arritmia y con ello la morbi/mortalidad por las AC²¹. El envejecimiento normal puede reducir la VFC, según lo determinado por el índice SDNN, rMSSD y pNN50. Los niveles inferiores se asocian con mayor riesgo de mortalidad, particularmente en pacientes con más de 65 años²².

Cuando se intentó asociar las variables HOLTER-24 con los tipos de AC por género, edad, tipo y/o número de AC, se observó que no se han propuesto valores estándar normales para las variables HOLTER-24 debido a su alta variabilidad entre grupos etarios, géneros, nivel individual, pues en México no se han conducido estudios donde asocien cuales variables de

VFC son importantes para las diferentes AC. A pesar de que comparamos pacientes con edades diferentes no observamos diferencias significativas en VFC. La asociación entre variables VFC y los tipos de arritmia podría detectarse con estudios individuales de cada clase o tipo de arritmia. La VFC disminuida en pacientes mayores conlleva a un riesgo mayor de mortalidad, aunque esta relación debe estudiarse y precisarse en estudios posteriores, además de llegar a definir valores estándar en cada caso.

Limitaciones

Se deben considerar con reservas los resultados dado el número limitado de pacientes disponibles. También, se mencionó que sólo se realizó el análisis VFC de la última AC reportada en el caso de pacientes con mas de una AC debido a que no se contaba con las mediciones de VFC de todos los subtipos de AC sino sólo del último HOLTER-24 realizado.

CONCLUSIONES

Se identificaron por electrocardiografía 42 tipos de AC en 56 pacientes. La mayoría de los pacientes mostró una o dos arritmias. Se observó que el número de arritmias influenció en mayor medida las variables HOLTER-24.

Conflicto de Intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Referencias

1. Jackson CF, Wenger NK. Enfermedad cardiovascular en el anciano. *Rev Esp Cardiol*. 2011; 64:697-712.
2. Vilches-Moraga A. El Anciano con arritmia. En: Abizanda-Soler P y Rodríguez-Mañas L, ed. *Tratado de geriatría*. España: Elsevier; 2014. p. 566-574.
3. Lasses OLA. Arritmias cardíacas en los ancianos. *Arch Cardiol Mex*. 2002;72:106-10.
4. Frishman WH, Heiman M, Karpenos A, Ooi WI, Mitzner A, Goldkorn R, et al. Twenty-four-hour ambulatory electrocardiography in elderly subjects: Prevalence of various arrhythmias and prognostic implications. *Am Heart J*. 1996;132:297-302.
5. Urrutia de Diego A. Fibrilación auricular en el anciano. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2008;43:106-12.
6. Fernandez-Elorriaga B. Las arritmias en el electrocardiograma continuo ambulatorio en el anciano. *Rev Enferm Cardiol*. 2002;26:25-30.
7. Adebayo RA, Ikwu AN, Balogun MO, Akintomide AO, Ajayi OE, Adeyeye VO, et al. Heart rate variability and arrhythmic patterns of 24-hour Holter electrocardiography among Nigerians with cardiovascular diseases. *Vasc Health Risk Manag*. 2015;11:353-59.
8. Shaffer F, Ginsberg JP. An overview of heart rate variability metrics and norms. *Front. Public Health*. 2017;5:258.

9. Razanskaite-Virbickiene D, Danyte E, Mockeviciene G, Dobrovolskiene R, Verkauskiene R, Zalinkevicius R. Can coefficient of variation of time-domain analysis be valuable for detecting cardiovascular autonomic neuropathy in young patients with type I diabetes: a case control study. *BMC Cardiovasc Disord.* 2017;5:258.
10. Academia MIR. En: Academia MIR, ed. *Manual AMIR ECG electrocardiografía.* 4a ed. Madrid: Academia de estudios MIR, S.L; 2017. p. 9-49.
11. Bayés-de Luna A. En: Wiley-Blackwell, ed. *Clinical Arrhythmology.* 1st ed. Chichester: John Wiley & Sons, Ltd: 2011. p. 3-381.
12. Paoín K, Ueda K, Seposo X, Hayano J, Kiyono K, Ueda N, et al. Association between PM2.5 exposure and heart rate variability for the patients with cardiac problems in Japan. *Air Qual Atmos Health.* 2020;13:339-47.
13. Friedman A, Chudow J, Merritt Z, Shulman E, Fisher JD, Ferrick KJ, et al. Electrocardiogram abnormalities in older individuals by race and ethnicity. *J Electrocardiol.* 2020;63:91-3.
14. Fleg JL, Kennedy HL. Cardiac arrhythmias in a healthy elderly population: detection by 24-hour ambulatory electrocardiography. *Chest.* 1982; 81:302-7.
15. Lok NS, Lau CP. Prevalence of palpitations, cardiac arrhythmias and their associated risk factors in ambulant elderly. *Int J Cardiol.* 1996;54:231-236.
16. Adebola PA, Daniel FA, Ajibare AO, Reima AE. Prevalence of arrhythmias on 24-h ambulatory holter electrocardiogram monitoring in LASUTH: A report on 414 patients. *Nig J Cardiol.* 2020;17:61-66.
17. Ho D, Trần B, Mai H, Đỗ P, Lê P, Trần T, et al. Prevalence of arrhythmias in elderly inpatients at department of cardiology of Thong Nhat Hospital. *Sci Tech Dev J Health Sci.* 2020;1:41-51.
18. Martínez-Sellés M, García de la Villa B, Cruz-Jentoft AJ, Vidán MT, Gil P, Cornide L, et al. Centenarians and their hearts: A prospective registry with comprehensive geriatric assessment, electrocardiogram, echocardiography, and follow-up. *American Heart Journal.* 2015;16:798-805.
19. Basile G, Cucinotta MD, Figliomeni P, Lo Balbo C, Maltese G, Lasco A. Electrocardiographic changes in centenarians: A study on 42 subjects and comparison with the literature. *Gerontology.* 2012;58:216-220.
20. Jensen-Urstad K, Bouvier F, Saltin B, Jensen-Urstad M. High prevalence of arrhythmias in elderly male athletes with a lifelong history of regular strenuous exercise. *Heart.* 1998;79:161-164.
21. Xie R, Hong S, Gao G, Zhong J, Geng L, Gao S, et al. The significance of detective arrhythmia by using the long-term ecg monitoring in the elderly "so called" healthy people: a screening study, 18 November 2021, PREPRINT (version 1) available at Research Squar.
22. Umetani K, Singer DH, McCraty R, Atkinson M. Twenty-four hour time domain heart rate variability and heart rate: relations to age and gender over nine decades. *J Am Coll Cardiol.* 1998;31:593-601.

Camperol induce un efecto prooxidante y cambios ultraestructurales como mecanismo amebicida

Kaempferol induces prooxidant effect and ultrastructural changes as amoebicidal mechanism

Rosa Adriana Jarillo-Luna¹, Juan Manuel Gutiérrez-Meza¹, Elizabeth Barbosa-Cabrera¹, Gabriela Rebeca Luna-Palencia², Martha Cecilia Rosales-Hernández³, Mario Nequiz⁴, Judith Pacheco-Yépez^{1,*}

1. Sección de Estudios de Posgrado e Investigación, Escuela Superior de Medicina, Instituto Politécnico Nacional, Ciudad de México. México, 11340.
2. Departamento de Biotecnología y Bioingeniería, Centro de Investigación y Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional. Ciudad de México. México, 07360.
3. Laboratorio de Biofísica y Biocatálisis, Sección de Estudios de Posgrado e Investigación, Escuela Superior de Medicina, Instituto Politécnico Nacional, Ciudad de México. México, 11340
4. Unidad de Investigación en Medicina Experimental, Facultad de Medicina, UNAM, Ciudad de México. México, 04510.

***Autor de correspondencia:** Judith Pacheco-Yépez

Sección de Estudios de Posgrado e Investigación, Escuela Superior de Medicina, Instituto Politécnico Nacional Plan de San Luis y Salvador Díaz Mirón s/n, Col. Santo Tomas, Ciudad de México. México 11340.

Telefono: 52 55 35183193 e-mail: jpachecoy@ipn.mx

DOI <http://dx.doi.org/10.28960/revmeduas.2007-8013.v12.n3.005>

Recibido 09 de mayo 2022, aceptado 16 de junio 2022

RESUMEN

Objetivo: Realizar un análisis comparativo *in vitro* de la actividad anti-amibiana del flavonoide Camperol comparado con la droga de referencia, el Metronidazol y determinar si el mecanismo de daño es oxidativo. **Metodología:** Se aplicaron diferentes concentraciones de Camperol y Metronidazol a trofozoítos de *Entamoeba histolytica*, analizando mediante microscopia electrónica el daño estructural ocasionado, por métodos colorimétricos el efecto anti-amibiano en y sin condiciones de oxigenación, daño al DNA por método fluorométrico, la citotoxicidad de los fármacos en células HeLa por métodos colorimétrico y la producción de anión superóxido mediante resonancia paramagnética electrónica. **Resultados:** El grado de destrucción amibiana depende del tiempo y concentración del flavonoide. Camperol mostro una actividad anti-amibiana contra *Entamoeba histolytica* similar a la del Metronidazol; indujo cambios ultraestructurales en el citoplasma de los trofozoítos de *Entamoeba histolytica*, y alteración de la membrana celular, indujo daño al DNA, mostro un efecto prooxidante y mantuvo su actividad anti-amibiana en un medio altamente oxigenado. Finalmente, el Camperol no mostro toxicidad contra células HeLa. **Conclusiones:** Los efectos anti-amibianos se deben a las características prooxidantes del Camperol, efecto que supera los mecanismos anti-oxidantes de la amiba, sugiriendo que *in vivo* sería un mejor amebicida que el Metronidazol.

Palabras clave: *Entamoeba histolytica*, Camperol, anti-amibiana prooxidante, cambios ultraestructurales.

Abstract

Objective: Perform a comparative *in vitro* analysis of the anti-amoebic activity of the flavonoid Camperol compared to the reference drug, Metronidazole and determine if the damage mechanism is oxidative. **Methodology:** Different concentrations of Camperol and Metronidazole were applied to *Entamoeba histolytica* trophozoites, analyzing by electron microscopy the structural damage caused, by colorimetric methods the anti-amoebic effect with and without oxygenation conditions, the DNA damage by fluorometric method, the cytotoxicity of Camperol in HeLa cells by colorimetric method and the production of superoxide anion by electron paramagnetic resonance. **Results:** The degree of amoebic destruction depends on the time and concentration of the flavonoid. Camperol showed anti-amoebic activity against *Entamoeba histolytica* similar to Metronidazole; induced ultrastructural changes in the cytoplasm of *Entamoeba histolytica* trophozoites, and alteration of the cell membrane, induced DNA damage, showed a prooxidant effect and maintained its anti-amoebic activity in a highly oxygenated medium. Finally, Camperol did not show toxicity against HeLa cells. **Conclusions:** The anti-amoebic effects are due to the pro-oxidant characteristics of Camperol, an effect that exceeds the anti-oxidant mechanisms of the amoeba, suggesting that *in vivo* it would be a better amebicide than Metronidazole.

Keywords: *Entamoeba histolytica*, kaempferol, prooxidant anti-amoebic, ultrastructural changes,

INTRODUCCIÓN

Entamoeba histolytica (*E. histolytica*) es el agente etiológico de la amibiasis, una enfermedad en humanos caracterizada por trastornos como disentería y absceso hepático amibiano¹. El tratamiento eficaz contra *E. histolytica* es el

Metronidazol. Sin embargo, el tratamiento durante largos periodos es acompañado por efectos indeseables como náusea, vómito y diarrea^{1, 2, 3}. Además, se ha mostrado que esta droga presenta actividad mutagénica^{4, 5} y efec-

tos cancerígenos en roedores⁶, así como efectos tóxicos cuando es utilizada a dosis elevadas^{7, 8}. Estudios in vitro han reportado que algunas cepas de amiba son resistentes a este tratamiento^{9, 10}. Debido a ello, existe la necesidad de investigar nuevos tratamientos que sean efectivos en la eliminación de la amiba.

Los flavonoides son un grupo de compuestos que presentan varias propiedades farmacológicas¹¹, incluidas actividades antibacterianas, antifúngicas y antivirales¹². Los flavonoides presentan efectos anti oxidante y anti inflamatorio^{11, 13}. Aunque el papel antioxidante de los flavonoides ha sido ampliamente documentado, existen muchos estudios que reportan su actividad prooxidante, la cual parece depender de su concentración y es directamente proporcional al número total de grupos OH en la molécula, especialmente aquellas localizadas en el anillo B¹⁴.

Por otra parte, se ha reportado que extractos, fracciones y flavonoides purificados de plantas presentan un efecto in vitro contra *E. histolytica*. La actividad anti-amibiana de los flavonoides se ha medido como porcentaje de inhibición de crecimiento utilizando un método de subcultivo¹⁵⁻²². Trabajos recientes han demostrado que el Camperol daña a los trofozoítos de *E. histolytica*, afecta principalmente a las proteínas del citoesqueleto lo que ocasiona alteración de los mecanismos de virulencia²³. No obstante el conocimiento adquirido, sus blancos y mecanis-

mos de acción no son completamente conocidos. El objetivo del presente estudio fue realizar un análisis comparativo de la actividad anti-amibiana del Camperol a diferentes tiempos de interacción, analizar el efecto prooxidante del flavonoide y determinar los cambios ultraestructurales inducidos por el Camperol, comparando estos cambios con el fármaco de referencia, el Metronidazol.

Material and Métodos

Cultivo amibiano

Trofozoítos de E. histolytica de la cepa HM-1: IMSS fueron cultivados axénicamente en medio de cultivo Diamond (TYI-S-33) a 37°C complementado con suero bovino al 20% (GIBCO BRL, USA)²⁴. Los trofozoítos fueron colectados a las 48 h.

Fármacos

Se utilizó el flavonoide Camperol (Sigma Aldrich Chemical Company, St. Louis, Mo. USA) y se diluyo en dimetil sulfoxido (DMSO) (Sigma)/ amortiguador de fosfatos (PBS) para preparar las diferentes soluciones de trabajo (0.7, 1.4 and 2.1 mM). El Metronidazol fue utilizado a las mismas concentraciones (Flagyl, Sanofi-Aventis, México). La concentración final de DMSO en el medio de cultivo nunca supero 0.01% (v/v). Las muestras incubadas con 0.01 (v/v) de DMSO se usaron como control.

Efecto anti-amibiano

Se utilizaron dos métodos para cuantificar la viabilidad amibiana: tinciones con cristal violeta y azul tripano. En ambos métodos, 1×10^5 / 0.1 ml de trofozoítos se incubaron independientemente con 0.7, 1.4 y 2.1 mM de cada fármaco durante 2, 3 y 4 h a 37°C. El ensayo de cristal violeta se realizó en placas de 96 pozos (Costar, New York, NY, USA). Luego de la interacción con los fármacos, las placas se lavaron con PBS y las amibas adheridas se fijaron colocado en cada pozo 100 µl de metanol al 99% durante 2 min a temperatura ambiente (TA). Posteriormente los trofozoítos se tiñeron con 100 µL de solución de cristal violeta al 1% (Difco, Kansas City, KS, USA) por 10 min a TA, se descartó el colorante y se lavó. El colorante unido a las amibas en cada pozo se solubilizó con 100 µL de SDS 1% en etanol al 50%. La densidad óptica se determinó a 570/620 nm en lector de microplaca (Bio-Rad, Laboratories, CA, USA) y el porcentaje de trofozoítos viables se calculó por extrapolación a partir de la curva estándar.

Para el ensayo con azul tripano, los trofozoítos se colocaron en microtubos e interaccionaron con cada fármaco a las condiciones antes mencionadas. Luego, se mezclaron 10 µl de la suspensión de parásitos con el mismo volumen de azul tripano (0.5 mg/ml) (Sigma-Aldrich, USA), la mezcla se incubó durante 2 min a TA. Las amibas teñidas (no viables) y no teñidas (viables) se contaron en hemocitómetro obteniendo

los respectivos porcentajes de células. Se examinaron cien trofozoítos en cada momento. Como grupo control se consideró a amibas sin ningún tratamiento.

Ensayo de citotoxicidad *in vivo*

Se sembraron células HeLa at 1×10^3 / 0.1 ml en medio Dulbecco modificado (DMEM) (Gibco) suplementado con suero fetal bovino descomplementado en placas de cultivo 96 pozos en una atmósfera humificada de 5% CO₂ a 37°C, durante 24 h. Las células se interaccionaron durante 2, 3 y 4 h con Camperol o Metronidazol en las concentraciones mencionadas previamente. Posteriormente, se agregó solución de azul tripano al 0.4% (Sigma) 1:1 (v/v) y se determinó el porcentaje de viabilidad utilizando el contador de células automatizado TC10 (Bio-Rad), mediante la siguiente formula: % células viables = (célula viva/células totales) x 100.

Cambios ultraestructurales

Para determinar los cambios ultraestructurales inducidos por los fármacos, se incubaron 1×10^6 amibas en presencia de Camperol y Metronidazol a las concentraciones antes mencionadas durante 2, 3 y 4 h a 37°C. Las amibas se fijaron con glutaraldehído al 2% (Electron Microscopy Sciences (EMS), Hatfield, PA, USA) diluido en solución de cacodilato sodio 100 mM (EMS) durante 60 min, posteriormente se fijaron con tetróxido de osmio al 2% (EMS) en el mismo amortiguador durante 60 min. Se eliminó

el tetróxido de osmio y las muestras se deshidrataron con concentraciones crecientes de etanol antes de tratarlas con óxido de propileno (EMS). Los parásitos se incluyeron en resina epoxi (EMS) y se polimerizaron a 60°C por 24 h. Cortes ultrafinos fueron teñidos con acetato de uranilo (EMS) seguido de citrato de plomo (EMS)²⁵. Las muestras se examinaron en un microscopio electrónico de transmisión Philips EM 208 S (Royal Philips Electronics, Amsterdam, Netherlands).

Cuantificación del daño al DNA

El porcentaje de daño al DNA se determinó con una versión modificada de un método previamente reportado²⁶. Brevemente, se sembraron 2×10^5 trofozoítos en placas de cultivo de 96 pozos e incubaron en presencia de cada fármaco a las concentraciones mencionadas durante 2, 3 y 4 h a 37°C. Al cabo del tiempo de incubación, se retiró el medio de cultivo de los pozos y las placas se congelaron a -80°C y se descongelaron a 37°C. El reactivo SYBR Green I (Sigma) se diluyó 1:5000 en amortiguador de lisis (0.08%(v/v) con Triton X-100 (Sigma), 200 mM TRIS (Sigma), 5 mM EDTA (Sigma), pH 8.0 y 100 µl de esta solución se agregó a cada pozo. Las placas se incubaron en la oscuridad durante 30 min a TA con agitación suave constante. La fluorescencia se midió en un espectrofotómetro de microplacas Eon (Winooski, United State) a una longitud de ondas de excitación

de 485 y de emisión 535 nm. El porcentaje medio de daño al DNA de los trofozoítos se calculó como $[1 - (\text{fluorescencia media de los pozos con trofozoítos y fármaco} / \text{fluorescencia media de pozos con trofozoítos y sin fármaco})] \times 100$ y se graficó en función del tiempo de incubación.

Cuantificación de anión superóxido

Para explorar si el Camperol presentaba un efecto prooxidante sobre *E. histolytica*, se cuantificó la producción anión superóxido ($\bullet\text{O}_2^-$) mediante resonancia paramagnética electrónica (EPR). Se colocaron 2.5×10^5 amibas en 0.5 ml de medio TYI-S-33 en microtubos de 1ml y se interaccionaron con las concentraciones mencionadas de cada fármaco durante 2, 3 y 4 h a 37°C. Al final del tiempo de interacción, las amibas se trataron con el recolector de radicales CM-H (1 hidroxí-3-metoxicarbonil-2,2, 5,5-tetrametilpirrolidina), amortiguador Krebs (99 mM NaCl, 4.69 mM KCl, 2.5 mM $\text{CaCl}_2 \times 2(\text{H}_2\text{O})$, 1.2 mM $\text{MgSO}_4 \times 7 \text{ H}_2\text{O}$, 2.5 mM NaHCO_3 , 1.03 mM KH_2PO_4 , D Glucosa 5.6 mM, Na-HEPES 20mM), trihidrato de dietilditiocarbamato de sodio (DETEC; 5µM, Sigma) y sal de metasulfonato de deferoxamina (DF 25µM, Sigma) se disolvió en la mezcla de reacción que contenía CMH (10 mM), 89:3:8 % v/v de amortiguador Krebs :DETEC:DF. Después, a cada muestra se le añadió el CM-H para llegar a una concentración 0.5 mM. El CM-H y las muestras fueron procesadas dentro una cámara sellada con atmósfera de nitrógeno. Las muestras con CM-H

se incubaron a 37 °C durante 30 min en agitación constante. Las muestras se centrifugaron a 3000 rpm durante 15 min. El sobrenadante se colocó en capilares de 50 µL (Corning) dentro de la cámara nitrógeno y cada uno de los capilares fue sellado por ambos lados para posteriormente obtener las mediciones por EPR. El control positivo fue trofozoítos incubados con peróxido de hidrógeno (H₂O₂) a 1 mM. Las mediciones de la producción de •O₂⁻ se realizaron en un espectrómetro Bruker e-scan con los siguientes parámetros registrados: campo magnético 3490 G, ventana: 60 G, amplitud: 1.5 G, ganancia: 56.4, poder: 0.0155mW; frecuencia: 9.743 GHz y se utilizó el software adquisición WinEPR.

Actividad anti-amibiana bajo condiciones oxigenadas

Para explorar si el efecto anti-amibiano del Camperol se conservaba en condiciones de oxigenación, se empleó un método previamente reportado²⁷. Brevemente, 1.0 x 10⁶ trofozoítos fueron sembrados en placas de 96 pozos (Corning) y se incubaron con cada uno de los fármacos a las concentraciones previamente mencionadas durante 2, 3 y 4 h a 37°C en una incubadora modular (Billups-Rothenberg, CA, USA) purgada con 100% O₂ durante 10 min. Después del tiempo de interacción, se determinó la viabilidad de los parásitos por refringencia positiva en presencia de azul tripano. Las amibas sin fármaco se consideraron como control.

Análisis estadístico

Los datos se expresan como la media ± SD de 3 ensayos independientes. La comparación entre 2 grupos fue analizada usando la prueba t de Student para datos no pareados. Para comparación entre más de dos grupos, se empleó ANOVA una vía. Si se identificaba un efecto principal o una asociación significativa ($P \leq 0.05$), las medias de los grupos se compararon mediante la prueba de Bonferroni. Todos los análisis fueron realizados con Graph Pad Prism software (versión 6).

Resultados

El efecto anti-amibiano del Camperol es comparable con diferentes métodos experimentales

El Camperol mostro la máxima actividad anti-amibiana a la concentración 2.1 mM y 4 h de incubación. Como se muestra en el Cuadro 1, Camperol y Metronidazol mostraron actividad anti-amibiana similar sin diferencias significativas entre ellos tanto por el método de azul tripano (60.0 ± 4.08; 56.0 ± 4.09) como de cristal violeta (19.67 ± 2.49; 20.33 ± 3.68).

Camperol no es tóxico para las células HeLa

La toxicidad del fármaco fue evaluada en células HeLa interaccionadas con Camperol y cuantificadas mediante el método de azul tripano. Como se muestra en el Cuadro 2, la viabilidad

de las células HeLa no se modificó en comparación con los controles ($P \geq 0.05$). Estos datos mostraron que el Camperol no es tóxico para la línea celular HeLa.

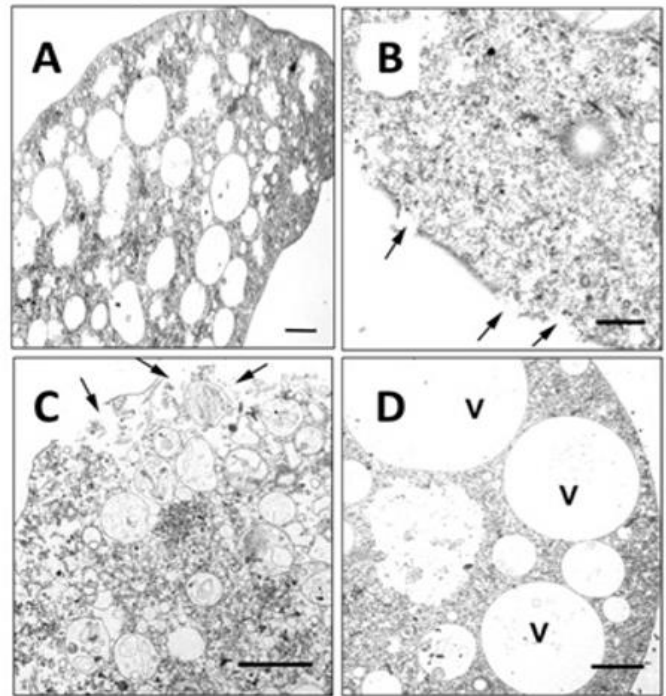
Camperol induce cambios ultraestructurales en *E. histolytica*

Los trofozoítos sin tratamiento mostraron una morfología y distribución de vacuolas normales, así como integridad en su membrana (Figura 1 fotografía A). Camperol a 1.4 mM y 4 h de interacción indujo pérdida de continuidad en algunas áreas de la membrana citoplasmática de la ameba (Figura. 1 fotografía B). El Camperol a 2.1 mM y 4 h de interacción indujo la presencia de vacuolas en el citoplasma y la ruptura completa de la membrana así como salida del contenido citoplasmático (Figura. 1 fotografía C). El Metronidazol provocó incremento en el tamaño de las estructuras vesiculares y grandes espacios vacíos en el citoplasma (Figura. 1 fotografía D) seguido de lisis celular.

Camperol indujo daño en el DNA similar al del Metronidazol

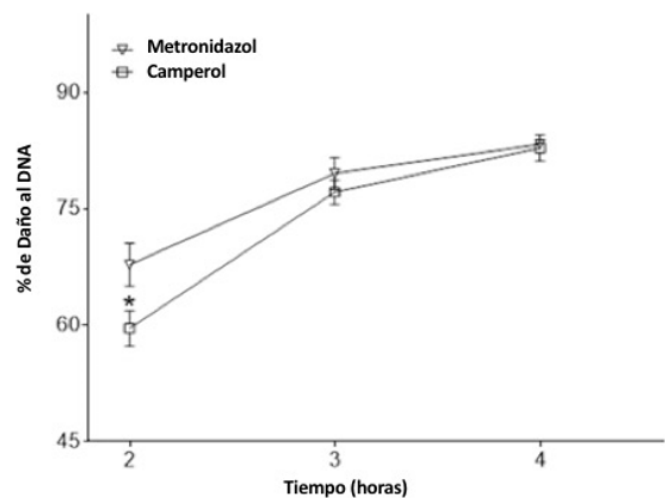
En comparación con el Metronidazol, el Camperol indujo un porcentaje de daño al DNA similar al ocasionado por el Metronidazol (82.8 %) ($P \geq 0.05$) (Figura 2).

Figura 1. Cambios ultraestructurales en *E. histolytica* causados por Camperol



Cambios ultraestructurales causados por Camperol. Imágenes de microscopía electrónica de transmisión de trofozoítos *E. histolytica*. (A) Trofozoítos sin tratamiento. (B) Trofozoítos tratados con 1.4 mM of Camperol provocaron una falta de continuidad en la membrana del parásito (flechas). (C) Trofozoítos tratados con 2.1 mM de Camperol muestran discontinuidad de su membrana citoplásmica (flechas). (D) El Metronidazol a 1.4 mM ocasiono grandes vacuolas (V) y espacios vacíos en el citoplasma de la ameba.

Figura 2. Porcentaje de daño al DNA

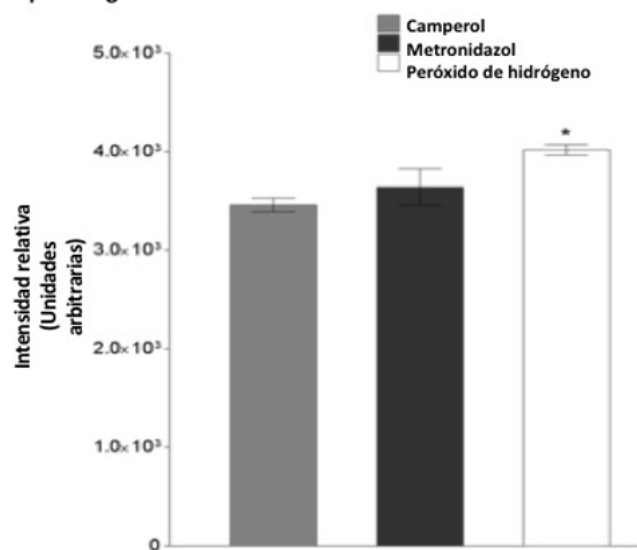


Porcentaje de daño al DNA. El máximo daño al DNA inducido por Camperol a 3 h (77.14%) y 4 h (84.82) de incubación indujo un porcentaje de daño similar en el DNA causado por el Metronidazol (79.54%; 83.3%) (* $p < 0.05$). Eje Y % de Daño al DNA. Eje X Tiempo (horas).

Camperol indujo una producción de $\bullet\text{O}_2^-$ similar al Metronidazol

No se observaron diferencias significativas entre los trofozoítos tratados con Camperol o Metronidazol, estos fármacos mostraron una elevada concentración de $\bullet\text{O}_2^-$ (3459.9 ± 69.1 and 3699.0 ± 183.6 respectivamente) ($P \geq 0.05$). Como se muestra en la Figura 3, el control positivo (tratado con H_2O_2) mostró la más alta concentración de $\bullet\text{O}_2^-$ ($4015.52.4 \pm 52.4$) ($P \leq 0.05$).

Figura 3. Cuantificación de anión superóxido por resonancia paramagnética



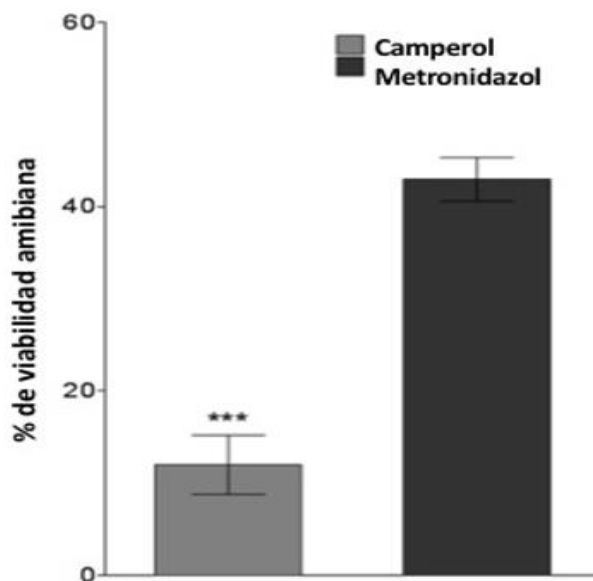
Cuantificación de anión superóxido por resonancia paramagnética electrónica. Cantidades similares de ión superóxido ($\bullet\text{O}_2^-$) se indujeron por Camperol y Metronidazol sin diferencias significativas entre los dos tratamientos (3459.9 vs 3699.1) ($* p \leq 0.05$). Eje Y Cantidad de anión superóxido (unidades arbitrarias). Eje X Camperol, Metronidazol y H_2O_2 .

Camperol mantiene su actividad anti-amibiana en condiciones oxigenadas

En condiciones oxigenadas, el efecto anti-amibiano del Metronidazol no mostró diferencias significativas entre los grupos ($43.3\% \pm 6.1$) ($P \geq 0.5$). Sin embargo, la actividad anti-amibiana

del Camperol se incrementó significativamente en presencia de oxígeno ($12.0\% \pm 2.4$) ($P \leq 0.5$) (Figura 4).

Figura 4. Actividad anti-amibiana del Camperol y Metronidazol en condiciones de hiperoxigenación



Actividad anti-amibiana de Camperol y Metronidazol en condiciones de hiperoxigenación. El Camperol indujo actividad anti-amibiana en condiciones de hiperoxigenación con 12% de células viables y el Metronidazol mostró menor actividad anti-amibiana con 43% de viabilidad. ($* p \leq 0.05$). Eje Y % de viabilidad amibiana. Eje X Camperol y Metronidazol.

Discusión

Nuestros resultados muestran que el Camperol, presenta una actividad anti-amibiana a concentración de 2.1 mM, y este efecto fue similar al observado para Metronidazol. Nuestros resultados difieren de reportes previos donde se menciona que el Camperol purificado de plantas fue menos activo que el Metronidazol¹⁶.

El efecto anti-amibiano del Camperol fue evaluado mediante diferentes ensayos de viabilidad celular y mostro el mismo efecto citotóxico. Para

excluir que la concentración de Camperol y Metronidazol utilizada pudiera dañar a células humanas se probaron las mismas concentraciones en células HeLa, y no se observó daño.

El análisis ultraestructural mostro cambios en *E. histolytica* después de 4 h de incubación con el flavonoide, hubo daño en la membrana citoplasmática, núcleo y DNA. El Camperol indujo ruptura de la membrana plasmática y finalmente lisis de la amiba, hasta donde sabemos, no existen reportes previos que muestren daño a la membrana citoplasmática y lisis inducida por el Camperol.

Basados en reportes previos de inhibición de la síntesis y degradación de DNA inducida por Metronidazol^{28,29}, nosotros determinamos si este efecto es producido por el flavonoide probado. Camperol indujo daño al DNA similar al ocasionado por Metronidazol. Estudios han reportado que el Camperol induce desestabilización del DNA al inhibir la unión de las topoisomerasas³⁰. Además de los efectos antioxidantes de los flavonoides, muchos estudios han reportado su actividad pro-oxidante. Los flavonoides con un anillo fenol como el Camperol (3, 4',5, 7-tetrahidroxiflavona) son más prooxidantes que aquellos que presentan un anillo catecol tipo –epicatequina³¹. Se analizó el efecto prooxidante como un mecanismo de daño celular, para lo cual la producción de radicales $\bullet\text{O}_2^-$ se determinó por EPR en *E. histolytica* después de 4 h de incubación con Camperol. La concentración

de $\bullet\text{O}_2^-$ en muestras de amibas incubadas con Camperol fue similar a la producida por el Metronidazol, esto probablemente se debe a la presencia del grupo fenol en el Camperol³¹. Nuestros resultados difieren de los reportados por Velázquez-Domínguez y cols, quienes encontraron que el Camperol induce una baja producción de especies reactivas de oxígeno (ROS). Sin embargo, consideramos que el Camperol presenta un efecto prooxidante que puede dañar a la amiba³².

Uno de los mecanismos propuestos para este efecto prooxidante, es que los compuestos de polifenoles y sus complejos Fe^{2+} reaccionan con el $\bullet\text{O}_2^-$ para formar H_2O_2 y un radical semiquinona, lo que resulta en un comportamiento similar al de la superóxido dismutasa (SOD). La reactividad similar a la SOD, cataliza la dismutación de dos aniones $\bullet\text{O}_2^-$ a pH fisiológico en H_2O_2 and O_2 . Dado que estas reacciones forman H_2O_2 , los compuestos polifenólicos pueden contribuir al estrés celular oxidativo³³.

Además, se sabe que el oxígeno es tóxico para *E. histolytica* debido a su transformación en ROS, que interactúan con todas las biomoléculas presentes en la célula siendo altamente dañino para el parásito.

Debido a que la incubación de los trofozoítos con Camperol genera $\bullet\text{O}_2^-$, suponemos que a pesar de los mecanismos de defensa amibianos contra la oxidación, la actividad prooxidante de

los flavonoides superó estas defensas y provocó un gran daño al parásito. Esto fue más evidente cuando las amibas fueron incubadas con los flavonoides en un ambiente aeróbico, condiciones en las que el Camperol mostro un mayor efecto amebicida que el Metronidazol, sugiriendo que el Camperol puede tener una gran actividad amebicida en tejidos oxigenados.

Conclusiones

Los resultados muestran que los cambios ultraestructurales inducidos por Camperol incluyen cambios en el citoplasma, en el núcleo y alteración en la membrana citoplásmica de *E. histolytica*. Además, el Camperol provocó un daño al DNA similar al inducido por Metronidazol. Proponemos que estos efectos se deben a las características prooxidantes del Camperol, un efecto que supera los mecanismos anti-oxidantes de la amiba. Siendo la actividad anti-amibiana del Camperol mayor en condiciones de hiperoxigenación, sugiriendo que in vivo sería un mejor amebicida que el Metronidazol, dado que este fármaco disminuye su actividad en estas condiciones.

Agradecimientos: Los autores agradecen a los Drs. Alfonso Olivos-García† y Rafael Campos Rodríguez† por sus invaluable comentarios. El trabajo fue apoyado por SIP-IPN 20131262, 20221473.

Referencias

1. Haque R, Faruque AS, Hahn P, Lysterly DM, Petri WA. Entamoeba histolytica and entamoeba dispar infection in children in bangladesh. J Infect Dis 1997;175(3):734-736
2. Petri WA. Therapy of intestinal protozoa. Trends Parasitol. 2003;19(11):523-526.
3. Stanley SL. Amoebiasis. Lancet 2003;361(9362):1025-1034.
4. Cortinas de Nava C, Espinosa J, Garcia L, Zapata AM, Martinez E. Mutagenicity of antiamebic and anthelmintic drugs in the salmonella typhimurium microsomal test system. Mutat Res 1983; 117(1-2):79-91.
5. Legator MS, Connor TH, Stoeckel M. Detection of mutagenic activity of Metronidazol and niridazole in body fluids of humans and mice. Science 1975;188(4193):1118-1119.
6. Shubik P. Current status of chemical carcinogenesis. Proc Natl Acad Sci U S A 1972; 69(4):1052-1055.
7. Espinosa-Aguirre JJ, Aroumir C, Meza MT, Cienfuegos E, Cortinas de Nava C. Genotoxicity of amebicide and anthelmintic drugs in escherichia coli pol a+/pol a. Mutat Res 1987;188(2):111-120.
8. Roe FJ. Toxicologic evaluation of Metronidazol with particular reference to carcinogenic, mutagenic, and teratogenic potential. Surgery 1983;93(1 Pt 2):158-164.
9. Orozco E, Lopez C, Gomez C, Perez DG, Marchat L, Banuelos C et. al. Multidrug re-

- sistance in the protozoan parasite entamoeba histolytica. *Parasitol Int* 2002;51(4):353-359.
10. Samarawickrema NA, Brown DM, Upcroft JA, Thammapalerd N, Upcroft P. Involvement of superoxide dismutase and pyruvate:Ferredoxin oxidoreductase in mechanisms of Metronidazol resistance in entamoeba histolytica. *J Antimicrob Chemother* 1999;40(6):833-840.
11. Havsteen B. Flavonoids, a class of natural products of high pharmacological potency. *Bioch Pharm*. 1983;32(7):1141-1148.
12. Martinez-Florez S, Gonzalez-Gallego J, Cu-lebras JM, Tunon MJ. Flavonoids: Properties and anti-oxidizing action. *Nutr Hosp* 2002;17(6):271-278
13. Bors W, Heller W, Michel C, Saran M. Flavonoids as antioxidants: Determination of radical-scavenging efficiencies. *Methods enzymol* 1990;186:343-355.
14. Perron NR, Garcia CR, Pinzon JR, Chaur MN, Brumaghim JL. Antioxidant and prooxidant effects of polyphenol compounds on copper-mediated DNA damage. *J Inorg Biochem* 2011;105(5):745-753
15. Alanis AD, Calzada F, Cedillo-Rivera R, Meckes M. Antiprotozoal activity of the constituents of rubus coriifolius. *Phytother Res* 2003;17(6):681-682.
16. Calzada F, Alanis AD. Additional antiprotozoal flavonol glycosides of the aerial parts of helianthemum glomeratum. *Phytother Res* 2007; 21(1):78-80.
17. Calzada F, Barbosa E, Cedillo-Rivera R. Antiamoebic activity of benzyl glucosinolate from lepidium virginicum. *Phytother Res* 2003a;17(6):618-619.
18. Calzada F, Cervantes-Martinez JA, Yopez-Mulia L. In vitro antiprotozoal activity from the roots of geranium mexicanum and its constituents on entamoeba histolytica and giardia lamblia. *J Ethnopharmacol* 2005; 98(1-2):191-193.
19. Calzada F, Meckes M, Cedillo-Rivera R. Antiamoebic and anti giardial activity of plant flavonoids. *Planta Med* 1999;65(1):78-80.
20. Calzada F, Velazquez C, Cedillo-Rivera R, Esquivel B. Antiprotozoal activity of the constituents of teloxys graveolens. *Phytother Res* 2003b; 17(7):731-732.
21. Calzada F, Yopez-Mulia L, Aguilar A. In vitro susceptibility of entamoeba histolytica and giardia lamblia to plants used in mexican traditional medicine for the treatment of gastrointestinal disorders. *J Ethnopharmacol* 2006; 108(3):367-370.
22. Calzada F, Yopez-Mulia L, Tapia-Contreras A, Bautista E, Maldonado E, Ortega A. Evaluation of the antiprotozoal activity of neoclerodane type diterpenes from salvia polys-tachya against entamoeba histolytica and giardia lamblia. *Phytother Res* 2010;24(5):662-665.
23. Bolanos V, Diaz-Martinez A, Soto J, Marchat LA, Sanchez-Monroy V, Ramirez-Moreno E. Kaempferol inhibits entamoeba histolytica growth by altering cytoskeletal functions. *Mol Biochem Parasitol* 2015;204(1):16-25.

24. Diamond LS, Harlow DR, Cunnick CC. A new medium for the axenic cultivation of *Entamoeba histolytica* and other *Entamoeba*. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1978;72(4):431-432.
25. Pacheco-Yepez J, Rivera-Aguilar V, Barbosa-Cabrera E, Rojas Hernandez S, Jarillo-Luna RA, Campos-Rodriguez R. Myeloperoxidase binds to and kills *Entamoeba histolytica* trophozoites. *Parasite Immunol* 2011;33(5):255-264.
26. Downey AS, Graczyk TK, Sullivan DJ. In vitro activity of pyriminyl pamoate against *Entamoeba histolytica* and *Giardia intestinalis* using radiolabelled thymidine incorporation and an SYBR Green I-based fluorescence assay. *J Antimicrob Chemother* 2009;64(4):751-754.
27. Espey MG. Role of oxygen gradients in shaping redox relationships between the human intestine and its microbiota. *Free Radic Biol Med* 2013; 55:130-140.
28. Edwards DI. The action of Metronidazole on DNA. *J Antimicrob Chemother* 1977;3(1):43-48.
29. Plant CW, Edwards DI. Effect of tinidazole, Metronidazole and nitrofurazone on nucleic acid synthesis in *Clostridium bifermentans*. *J Antimicrob Chemother* 1976;2(2):203-209.
30. Boege F, Straub T, Kehr A, Boesenberg C, Christiansen K, Andersen A et al. Selected novel flavones inhibit the DNA binding or the DNA religation step of eukaryotic topoisomerase I. *J Biol Chem* 1996;271(4):2262-2270.
31. Galati G, Sabzevari O, Wilson JX, O'Brien PJ. Prooxidant activity and cellular effects of the phenoxyl radicals of dietary flavonoids and other polyphenolics. *Toxicology* 2002;177(1):91-104.
32. Velazquez-Dominguez JA, Hernandez-Ramirez VI, Calzada F, Varela-Rodriguez L, Pichardo-Hernandez DL, Bautista E, et al. Lignarolactone and kaempferol disrupt the actin cytoskeleton in *Entamoeba histolytica*: Inhibition of amoebic liver abscess development. *J Nat Prod* 2020; 24; 83(12):3671-3680.
33. Perron NR, Brumaghim JL. A review of the antioxidant mechanisms of polyphenol compounds related to iron binding. *Cell Biochem Biophys* 2009;53(2):75-100.

Perfil de expresión de los microRNAs miR-34, miR-106 y miR-184 en la enfermedad de ojo seco multifactorial

Expression profile of miR-34, miR-106 and miR-184 microRNAs in multifactorial dry eye disease

Amairani Tanairi Rodríguez-de la Vega¹, Jesús Ramón Álvarez-Félix², Alma Marlene Guadrón-Llanos³, Efraín Romo-García⁴, Javier Abdenego Magaña-Gómez⁵, Carla Ernestina Angulo-Rojo^{3*}

1. Residente de tercer año de Oftalmología, Hospital Civil de Culiacán, Centro de Investigación y Docencia en Ciencias de la Salud de la Universidad Autónoma de Sinaloa.
2. Adscrito al departamento de Córnea, del servicio de oftalmología, Hospital Civil de Culiacán, Centro de Investigación y Docencia en Ciencias de la Salud de la Universidad Autónoma de Sinaloa.
3. Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Sinaloa.
4. Jefe de servicio Oftalmología y del Departamento de Retina y Vítreo, Hospital Civil de Culiacán, Centro de Investigación y Docencia en Ciencias de la Salud de la Universidad Autónoma de Sinaloa.
5. Facultad de Nutrición y Gastronomía, Universidad Autónoma de Sinaloa.

***Autor de correspondencia:** Dra. Carla Ernestina Angulo-Rojo
Ave. Sauces S/N. Fracc. Los Fresnos. C.P. 80019. Culiacán, Sinaloa.
Correo: carla.angulo@uas.edu.mx

DOI <http://dx.doi.org/10.28960/revmeduas.2007-8013.v12.n3.006>

Recibido 23 de febrero 2021, aceptado 10 de enero 2022

Resumen

La enfermedad de ojo seco es una patología multifactorial, de la superficie ocular y lágrima, que provoca un cuadro clínico con alteración fluctuante de la visión y una película lagrimal inestable con potencial daño a la superficie ocular. Los microRNAs representan una familia recientemente descubierta, formada por ARN con longitud de 18 a 25 nucleótidos. **Objetivo:** caracterizar el patrón de expresión de miR-34, miR-106 y miR-184 en la enfermedad de ojo seco multifactorial, para evaluar su potencial como biomarcadores. **Material y métodos:** estudio observacional, transversal, descriptivo y prospectivo en pacientes con enfermedad de ojo seco respecto a pacientes sanos, donde se cuantificó la expresión de tres microRNAs. A cada paciente incluido en este estudio se le realizó exploración oftalmológica, evaluación clínica, toma de muestra sanguínea y de lágrima para análisis y cuantificación de microRNAs mediante técnica RT-PCR, con método de Pfaffl. **Resultados:** se encontró sobreexpresión de miR-106 en suero, con tasa de cambio 2 veces mayor, y sobreexpresión de miR-184 en lágrima, con tasa de cambio 3 veces más, respecto a grupo control, estadísticamente significativos. **Conclusión:** nuestros resultados sugieren que dos microRNAs medidos podrían estar implicados en la fisiopatología de enfermedad de ojo seco, de manera sistémica (miR-106) y de manera localizada (miR-184). Sin embargo, dada la complejidad de estas vías moleculares, se dificulta la delimitación de su papel en la fisiopatología de esta enfermedad, motivo por el cual se necesitan más estudios, para validar su papel como biomarcadores diagnósticos tempranos para detección de enfermedad de ojo seco.

Palabras clave: microRNAs, RT-PCR, lágrima, ojo seco.

Abstract

Dry eye disease is a multifactorial disease of the ocular surface and tear, which causes a clinical presentation of ocular symptoms and signs, with fluctuating vision impairment and an unstable tear film with potential damage to the ocular surface. MicroRNAs represent a recently discovered family made up of small RNAs, 18 to 25 nucleotides in length. **Objective:** to characterize the expression pattern of miR-34, miR-106 and miR-184 microRNAs in multifactorial dry eye disease, to evaluate their potential as biomarkers.

Material and methods: observational, cross-sectional, descriptive and prospective study in patients with dry eye disease compared to healthy patients, where the expression of three microRNAs was quantified. Patients included in this study underwent an ophthalmological examination and clinical evaluation, blood and tear sampling for analysis and quantification of miRNAs by RT-PCR technique, with the Pfaffl method. **Results:** overexpression of miR-106 was found in serum, with a rate of change 2 times more compared to the control group. And overexpression of miR-184 in tears, with a rate of change 3 times more, compared to the control group, both statistically significant. **Conclusion:** our results suggested that miR-106 and miR-184 could be involved in the pathophysiology of dry eye disease, systemically (miR-106) or locally (miR-184). However, it is difficult to define the role of microRNAs in the pathophysiology of dry eye disease, the main reason why larger studies are needed for a better exploration of these molecular pathways, and thus validate their role as early diagnostic biomarkers for the detection of dry eye disease.

Key words: microRNA, RT-PCR, tear, dry eye.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad del ojo seco es una patología multifactorial, muy común y difícil de controlar, se estima una afectación aproximada del 7.4% al 33.7% de la población, aumentando esta prevalencia con la edad. Esta afección disminuye la calidad de vida de las personas que la padecen, ya que produce incomodidad ocular y deterioro visual temporal, esto ha llevado a formar más conciencia sobre la repercusión de esta patología en la vida diaria del ser humano, y enfatizar en el diagnóstico oportuno y el buen control de la misma.¹

La Sociedad de superficie ocular y película lagrimal (TFOS) – segundo taller de ojo seco (DEWS II), fue la primera organización en reconocer como “Enfermedad” al ojo seco, e incluir alteraciones visuales a sus manifestaciones, y fue en el año 2007 cuando la definió como:

“Enfermedad multifactorial, tanto de la superficie ocular como de la lágrima, que provoca un cuadro clínico compuesto por síntomas y molestias oculares, alteración fluctuante de la vista, y una película lagrimal inestable con potencial daño a la superficie del ojo”.²

Es una enfermedad de carácter crónico y de gran impacto económico, aunque no se cuenta con un estimado exacto, genera gastos tanto directos en el alto costo de medicamentos y visitas médicas, como indirecto ya que disminuye la productividad y reduce la calidad de vida. Su

prevalencia variable es dependiente de las pruebas diagnósticas utilizadas, el rango de edad de los pacientes estudiados y zonas geográficas elegidas, se necesitan más estudios para conocer datos epidemiológicos más concretos sobre esta patología.³

La triada fisiopatológica que facilita la aparición de ojo seco engloba: inestabilidad de la película lagrimal, hiperosmolaridad de la lágrima e inflamación de la superficie ocular. Todo esto ocasiona estrés en la superficie ocular, promoviendo la liberación de citocinas proinflamatorias, quimiocinas y metaloproteinasas de la matriz, con la siguiente infiltración de linfocitos T en la superficie ocular y glándulas lagrimales, resultando en un círculo vicioso que da como resultado un daño e inflamación a la superficie del ojo, agravando y perpetuando la enfermedad.⁴

La clasificación de la enfermedad de ojo seco continúa siendo la misma desde 1995, cuando el Instituto Nacional del Ojo la categorizó en dos tipos según su fisiopatología, aunque pueden coexistir y dar lugar a un componente mixto: por deficiencia de la capa acuosa, que a su vez se divide en dos tipos; Síndrome de Sjögren y Síndrome no Sjögren (ojo seco típico, una variante de ojo seco por deficiencia acuosa). Y ojo seco evaporativo.⁵

El cuadro clínico está compuesto por una gama inconsistente de signos y síntomas oculares, entre ellos: sensación de cuerpo extraño ocular,

dolor ocular, hiperemia conjuntival, fatiga ocular, agudeza visual fluctuante y el síntoma que más deteriora la calidad de vida en estos pacientes es el dolor neuropático corneal (referido como dolor sordo, ardoroso y agudo), ya que según encuestas realizadas, estos pacientes califican el impacto deletéreo en la calidad de vida ocasionado por la enfermedad de ojo seco como similar al que ocasiona la angina de pecho y diálisis hospitalaria.⁶

El diagnóstico de ojo seco implica una correlación de síntomas y signos que pueden ser evaluados subjetiva y objetivamente. Sin embargo dada la naturaleza inconsistente del cuadro clínico de esta enfermedad no siempre los síntomas corresponden con exactitud con los signos clínicos medibles con estas pruebas. Dentro de las pruebas subjetivas, encontramos: historia clínica y evaluación del cuadro clínico del paciente, cuestionarios certificados para enfermedad de ojo seco (Test de OSDI). Respecto a pruebas objetivas, las más utilizadas son: medición del menisco lagrimal, test de Schirmer, medición del tiempo de ruptura de película lagrimal (Break – up time), medición del espesor lagrimal, evaluación de las glándulas de meibomio, osmolaridad lagrimal, tinción epitelial de la superficie ocular y tomografía de coherencia óptica de segmento anterior (OCT, por sus siglas en inglés).^{7, 8}

El manejo de la enfermedad de ojo seco es complicado, individualizado, multi-intervencionista y de elevado costo. Si bien los síntomas y signos mejoran con el tratamiento adecuado, no es totalmente curable, pero su objetivo es mejorar la calidad de vida de los pacientes. Cada una las terapias son utilizadas según la gravedad de la enfermedad, existiendo así pacientes con ojo seco leve en el cual las lágrimas artificiales son suficientes para la mejoría clínica, y el extremo del paciente con enfermedad grave que necesita un tratamiento más agresivo y poli farmacológico, aun sin mejoría de la enfermedad. Las opciones de tratamiento incluyen: medidas de higiene ocular, sustitutos de lágrimas artificiales, terapia antiinflamatoria (corticoesteroides tópicos, ciclosporina A tópica, terapia hormonal, antibióticos), ácidos grasos esenciales, suero autólogo, lentes de contacto de hidrogeles, extracto de membrana amniótica, tratamiento quirúrgico de los párpados (tarsorrafia), uso de toxina botulínica en musculo orbitario y sustitución protésica de los ecosistemas de la superficie ocular.⁹

Es frecuente encontrar una mayor afectación en pacientes adultos, predominando en el sexo femenino, así como es muy común que se encuentre asociada a otras enfermedades oculares como glaucoma, conjuntivitis alérgica, queratoconjuntivitis, blefaritis, así como enfermedades autoinmunes como artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiple, psoriasis, entre otras. Por ello es importante

buscar intencionadamente signos y síntomas clínicos sugestivos de enfermedad de ojo seco en cualquier enfermedad autoinmune, para tratar oportunamente el cuadro y ofrecer una mejor calidad visual al paciente.¹⁰

La artritis reumatoide es una enfermedad sistémica de carácter inmunológico, crónica. Afecta a 0.5 a 1% de la población a nivel mundial. Es de las patologías que más comúnmente coexisten con enfermedad de ojo seco, en su variante síndrome de Sjögren, dada su similitud fisiopatológica, ya que en ambas existe una ruptura de la tolerancia inmune y un proceso inflamatorio. En un estudio realizado por Andonopoulos et al se estimó que 5% de los pacientes con artritis reumatoide tienen manifestaciones de síndrome de Sjögren sin padecer la enfermedad.¹¹

En la última década se ha investigado el papel de los microRNAs (miRNAs, por sus siglas en inglés) en la regulación de la respuesta inmune, asociando la expresión de estas moléculas a la inflamación de tejidos como la glándula salival en pacientes con síndrome de Sjögren, donde el ojo seco se manifiesta secundariamente.

El primer microRNA descubierto fue en el año de 1993, por Lin-4. Los microRNAs representan una familia recientemente descubierta formada por ARN pequeños, con una longitud de 18 a 25 nucleótidos. Estos se transcriben a partir de genes de DNA, pero no se traducen a proteínas, es decir son genes no codificantes. La mayoría de ellos se ubican en regiones intergénicas y

tienen su propio promotor y elementos reguladores. El 40% de ellos están ubicados en intrones y se transcriben en el gen hospedador. Tienen un papel importante en la regulación de la expresión del genoma a nivel postranscripcional por medio de degradación e inhibición de traducción de sus miRNAs dirigidos, regulando con esto múltiples procesos biológicos, como; metabolismo, desarrollo, sistema inmunológico y el desarrollo de patologías.^{12, 13}

Representan el 1-5% del genoma del ser humano, los cuales pueden regular aproximadamente 30-40% de los genes que codifican proteínas a nivel postranscripcional. Desempeñan un papel fundamental en el control diversos procesos biológicos e inmunológicos. Los pequeños RNA se pueden encontrar en prácticamente todos los biofluidos humanos, entre los que destacan el suero y lágrima, por ser asequibles con procesos mínimamente invasivos. Sus niveles circulantes, así como su desregulación se asocian con una diversidad de enfermedades, como trastornos metabólicos, trastornos del sistema nervioso central y enfermedades autoinmunes.¹⁴

Los microRNAs funcionan como reguladores de la proliferación y diferenciación de las células madre, así como apoptosis. Es de esperarse que las alteraciones en estos pequeños RNA estén altamente relacionados con ruptura de la tolerancia inmune que lleva al desarrollo de dis-

funciones inmunológicas y trastornos de la autoinmunidad, y por lo tanto su expresión sería de ayuda para identificarlos como biomarcadores asociados a cierta enfermedad autoinmunitaria principalmente.

El descubrimiento y mayor estudio de los miRNAs como moduladores de la expresión del genoma nos ayudaría a detectar predisposición para presentar ciertas enfermedades, sobre todo autoinmunitarias como enfermedad de ojo seco, con sus variantes síndrome de Sjögren, o asociado a enfermedades autoinmunes como artritis reumatoide, esclerosis múltiple, psoriasis, lupus eritematoso sistémico y muchas otras, con el objetivo de identificarla antes de su desarrollo, y con ello poder otorgar un manejo oportuno y adecuado individualizado a cada paciente.^{15,16}

Con base en un análisis de las publicaciones científicas donde se han evaluado la expresión de miRNAs en enfermedad de ojo seco principalmente con etiología SS; basados en la frecuencia de alteración, se eligieron 3 microRNAs, miR34, miR-106 y miR-184, para ser analizados y cuantificados en lágrima y suero de pacientes con enfermedad de ojo seco multifactorial respecto a población sana.

MATERIAL Y MÉTODOS

Es un estudio observacional, transversal, descriptivo y prospectivo, que se llevó a cabo en el departamento de oftalmología del Hospital Civil de Culiacán, CIDOCS, se incluyeron pacientes diagnosticados como sanos oftalmológica y sistémicamente, así como aquellos con datos clínicos compatibles con enfermedad de ojo seco, mediante exploración clínica y oftalmológica completa, test para ojo seco (OSDI), pruebas diagnósticas mencionadas (test de Schirmer y tiempo de ruptura de película lagrimal) e interrogatorio dirigido, durante el tiempo comprendido entre el 01 de septiembre de 2020 al 01 de diciembre de 2020.

El tamaño de muestra total fue de 40 individuos, distribuidos 20 individuos en cada grupo de estudio, pacientes sanos como grupo control y pacientes con enfermedad de ojo seco, para el grupo problema. A cada paciente se tomaron 10 ml de muestra sanguínea (un tubo purpura y un tubo amarillo) y 50 microlitros de muestra de lágrima, para caracterizar el perfil de expresión de los microRNAs miR-34, miR-106 y miR-184, y tratar de evaluar su potencial como biomarcadores en la enfermedad de ojo seco multifactorial.

Los criterios de inclusión planteados para dicha investigación, fueron: pacientes mayores de 18 años de edad, ambos sexos, con diagnóstico de enfermedad de ojo seco para el grupo problema, sanos oftalmológica y sistémicamente

para el grupo control, que aceptaran y firmar el consentimiento informado para el ingreso al estudio, así como la toma de muestra sanguínea y muestra de lágrima para procesamiento, análisis y resguardo de las mismas. Los criterios de exclusión para esta investigación fueron solo los, que presentaran alguna patología si se incluiría en el grupo control o que no aceptaran participar en el estudio.

La cuantificación de los microRNAs en lágrima y sangre se llevó a cabo en el laboratorio de Neurociencias de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Sinaloa, de la siguiente manera: la lagrima se almacena a -20°C hasta su procesamiento, al ser un fluido con muy bajo contenido de proteínas, lípidos y carbohidratos que interfieran con las reacciones de retro transcripción (RT) no se procedió a realizar purificación de microRNAs. Los miRNAs presentes en la lágrima fueron convertidos a cDNA mediante el sistema miScript II RT kit (QIAGEN, Hilden, Germany), el cual utilizó oligos dT y Hispec buffer para la identificación de miRNAs maduros a partir de una incubación de 37°C durante 60 minutos y 90°C durante 5 minutos. La Retro-transcripción - Reacción en cadena de polimerasa (PCR) en tiempo real fue procesada en el equipo StepOne Plus (Thermo Fisher Scientific, MA, USA). El cDNA obtenido se cuantificó mediante qPCR utilizando el sistema mi Script SYBR Green PCR (QIAGEN, Hilden, Germany), se emplearon los ensayos

para el miRNA-146 de Qiagen, Hilden, Germany. Como control constitutivo se utilizó el ensayo del RNA pequeño nucleolar 68 SNORD68 (No. Cat. 00033712). Se utilizó como control negativo un templado sin cDNA. Las reacciones de qPCR de los miRNAs se realizaron en el termociclador tiempo real StepOnePlus (Thermo Fisher Scientific, MA, USA). Aunado a lo anterior, se desarrolló una curva de disociación de melting (Melt Curve) para demostrar la especificidad de la reacción, las cuales, se hicieron por triplicado.

La cuantificación relativa se realizó mediante el método Pfaffl, el cual se basó en las eficiencias de la muestra problema y la muestra control. Para obtener el cálculo de dichas eficiencias, se utilizó el software LinRegPCR, a partir de la fase exponencial de la fluorescencia (Ruijter y cols., 2009). Por último, se realizó una regresión lineal de al menos 4 puntos de datos, donde la pendiente de la línea de la regresión representó la eficiencia de la PCR (Pfaffl, 2001).

$$\text{ratio} = \frac{(E_{\text{target}})^{\Delta\text{CP}_{\text{target}}(\text{control} - \text{sample})}}{(E_{\text{ref}})^{\Delta\text{CP}_{\text{ref}}(\text{control} - \text{sample})}}$$

Para el análisis estadístico primero, se comprobó si los datos obtenidos presentaron una distribución normal mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Se calculó la media $\pm$ desviación estándar, como valor estándar de los datos descriptivos para cada individuo y para la diferencia de las medias obtenidas se utilizará

la T-student y para las medianas y la mediana de la tasa de cambio, se utilizó la prueba de Mann-whitney. Se determinó la correlación con la prueba Spearman. Dicho análisis estadístico se realizó en el programa GraphPad prism, donde los valores de $P < 0.05$ se consideraron para la significancia estadística.

RESULTADOS

En el presente estudio se incluyeron 40 pacientes en total para toma de muestra de lagrime y sangre, 20 pacientes con diagnóstico de enfermedad de ojo seco se incluyeron en el grupo con EOS, y los 20 pacientes restantes se incluyeron en el grupo de control, por ser conocidos sanos oftalmológica y sistémicamente (cuadro 1).

El promedio de edad para el grupo sin EOS fue de 53.2 años, en el grupo control fue 52.5 años. Respecto al sexo biológico, hubo un porcentaje mayor de mujeres incluidas en el estudio, con una relación hombre: mujer individual para cada grupo 6:14, lo que sesgaría la prevalencia de enfermedad de ojo seco en este estudio (cuadro 2). Sin embargo al comparar ambos grupos, los datos fueron homogéneos entre si y no existió diferencia significativa entre la edad y género de los pacientes.

Se cuantifico la expresión de tres microRNAs (hsa-miR-34, hsa-miR-106 y hsa-miR-184) en lágrima y suero de pacientes con EOS y como

referencia pacientes control (CTRL) sin problemas oftalmológicos de etiología crónica (Cuadro 3,4 y 5).

Cuadro 1. Datos demográficos en pacientes con enfermedad de ojo seco (grupo problema) y pacientes oftalmológica/sistémicamente sanos (grupo control). Se indica cómo se parearon los casos con los controles por edad y sexo.

GRUPO CON EOS			GRUPO SIN EOS	
	EDAD Años	GENERO	EDAD	GENERO
1	23	Femenino	23	Femenino
2	26	Femenino	24	Femenino
3	27	Masculino	27	Masculino
4	29	Masculino	29	Masculino
5	38	Femenino	38	Femenino
6	49	Femenino	49	Femenino
7	54	Femenino	54	Femenino
8	56	Masculino	56	Masculino
9	57	Femenino	57	Femenino
10	58	Femenino	56	Femenino
11	59	Masculino	60	Masculino
12	60	Masculino	58	Masculino
13	61	Femenina	60	Femenino
14	61	Femenino	62	Femenino
15	62	Femenino	63	Femenino
16	63	Femenino	63	Femenino
17	64	Femenino	60	Femenino
18	64	Femenino	64	Femenino
19	74	Masculino	70	Masculino
20	79	Femenino	78	Femenino

Cuadro 2. Datos demográficos en pacientes con enfermedad de ojo seco (grupo problema) y pacientes oftalmológica/sistémicamente sanos (grupo control). Se indica total de pacientes por grupo, relación masculino (M): femenino (F), así como promedio y rango de edad por grupo y total.

CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS			
	GRUPO SIN EOS	GRUPO CON EOS	TOTAL
NUMERO DE PA- CIENTES	20	20	40
GENERO	M:6 F:14	M:6 F:14	M:12 F:28
EDAD	23-78 años Rango: 55 años Promedio: 52.5 años	23-79 años Rango: 56 años Promedio: 53.2 años	23-79 años Rango: 56 años Promedio: 52.85 años

Cuadro 3. Características clínicas en pacientes con enfermedad de ojo seco (grupo con EOS, EOS-01 a EOS-20) y pacientes oftalmológica/sistémicamente sanos (grupo control, EOS-21 a EOS-40). Se indican los valores por paciente del tiempo de ruptura de la película lagrimal (TRPL), test de Schirmer (TS) y Test OSDI (ocular Surface disease index), y se calcula por grupo el promedio, desviación estándar y p valor. Síndrome de Sjögren (SS). Artritis reumatoide (AR), Hipertensión arterial (HTA). Lupus eritematoso sistémico (LES). Diabetes mellitus (DM), hipotiroidismo (HT).

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS					
REGISTRO	EDAD	TRPL	TEST DE SHIRMER	OSDI	COMORBILIDAD
EOS-01	23 años	3.5	10	16	NO
EOS-02	26 años	3	9	37	NO
EOS-03	27 años	6.5	10	18	NO
EOS-04	29 años	3.5	8	16	NO
EOS-05	38 años	3	8	16	NO
EOS-06	49 años	0.5	4	33	NO
EOS-07	54 años	1.5	4	39	SI (AR,SJ)
EOS-08	56 años	6	8	17	NO
EOS-09	57 años	2.5	4	33	SI (SJ,EA)
EOS-10	58 años	3	4	24	SI (SJ)
EOS-11	59 años	4	9	26	NO
EOS-12	60 años	1	2	40	SI (SJ)
EOS-13	61 años	0	3	28	NO
EOS-14	61 años	5.5	9	16	SI (HTA, AR)
EOS-15	62 años	0.5	4	44	SI (AR, SJ, HTA)
EOS-16	63 años	3.5	4	20	SI (SJ, LES)
EOS-17	64 años	1	4	42	NO
EOS-18	64 años	3	4	26	SI (HT)
EOS-19	74 años	3	3	21	SI (AR, SJ, DM)
EOS-20	79 años	3	3	39	SI (AR,SJ, HTA, HT)
GRUPO CON EOS PRO-MEDIO		2.875	5.7	27.55	SI 50% - NO 50%
EOS-21	23 años	9.5	16	2	NO
EOS-22	24 años	7.5	16	3	NO
EOS-23	27 años	8	16	7	NO
EOS-24	29 años	9.5	18	0	NO
EOS-25	38 años	9	17	0	NO
EOS-26	49 años	8.5	17	6	NO
EOS-27	54 años	9	9	4	NO
EOS-28	56 años	9.5	17	0	NO
EOS-29	57 años	9.5	17	0	NO
EOS-30	56 años	9	17	0	NO
EOS-31	60 años	8.5	16	4	NO
EOS-32	58 años	9	17	1	NO
EOS-33	60 años	8	16	2	NO
EOS-34	62 años	10	17	2	NO
EOS-35	63 años	8	17	7	NO
EOS-36	63 años	9	16	8	NO
EOS-37	60 años	3.5	10	10	NO
EOS-38	64 años	8.5	16	6	NO
EOS-39	70 años	9	17	3	NO
EOS-40	78 años	8.5	17	11	NO
GRUPO SIN EOS PRO-MEDIO		8.55	15.95	3.8	NO 100%

Cuadro 4. Cuantificación de la expresión de microRNAs (hsa-miR-34, hsa-miR-106 y hsa-miR-184) en lágrima de pacientes con EOS y como referencia pacientes sanos (CTRL) sin problemas oftalmológicos de etiología crónica. Se indica la mediana de tasa de cambio para cada microRNA medido en este estudio, su desviación estándar (SD) y significancia estadística (P valor).

EXPRESIÓN DE microRNAs EN LÁGRIMA					
REGISTRO	EDAD	GENERO	miR-34	miR-106	miR-184
EOS-01	23 años	Femenino	3.26	0.55	0.70
EOS-02	26 años	Femenino	2.00	2.75	0.33
EOS-03	27 años	Masculino	2.08	8.34	0.45
EOS-04	29 años	Masculino	0.26	1.03	0.70
EOS-05	38 años	Femenino	4.42	1.45	1.08
EOS-06	49 años	Femenino	ND	ND	ND
EOS-07	54 años	Femenino	0.98	0.59	0.36
EOS-08	56 años	Masculino	1.13	1.29	1.72
EOS-09	57 años	Femenino	1.57	1.95	1.04
EOS-10	58 años	Femenino	1.39	2.07	0.31
EOS-11	59 años	Masculino	ND	ND	ND
EOS-12	60 años	Masculino	0.90	ND	2.97
EOS-13	61 años	Femenina	1.00	1.00	4.74
EOS-14	61 años	Femenino	0.59	0.09	11.75
EOS-15	62 años	Femenino	ND	ND	ND
EOS-16	63 años	Femenino	1.00	1.00	1.00
EOS-17	64 años	Femenino	2.13	0.51	4.05
EOS-18	64 años	Femenino	0.29	2.96	1.87
EOS-19	74 años	Masculino	1.09	0.59	3.52
EOS-20	79 años	Femenino	0.87	0.37	6.12
TASA DE CAMBIO			1.468	1.659	2.512
DESVIACIÓN ESTANDAR			1.069	1.969	2.953
VALOR P			0.0692	0.096	0.0234
EOS-21	23 años	Femenino	0.72	0.24	1.47
EOS-22	24 años	Femenino	ND	0.42	0.89
EOS-23	27 años	Masculino	1.35	0.31	1.64
EOS-24	29 años	Masculino	0.52	ND	1.24
EOS-25	38 años	Femenino	1.66	0.97	ND
EOS-26	49 años	Femenino	ND	ND	ND
EOS-27	54 años	Femenino	1.59	0.74	0.94
EOS-28	56 años	Masculino	1.06	1.43	0.36
EOS-29	57 años	Femenino	ND	1.20	0.31
EOS-30	56 años	Femenino	1.47	ND	ND
EOS-31	59 años	Masculino	0.93	0.86	ND
EOS-32	58 años	Masculino	0.59	1.95	ND
EOS-33	60 años	Femenino	ND	ND	ND
EOS-34	62 años	Femenino	0.58	ND	0.20
EOS-35	63 años	Femenino	0.95	1.05	0.42
EOS-36	63 años	Femenino	0.22	0.23	0.36
EOS-37	60 años	Femenino	ND	1.26	0.63
EOS-38	64 años	Femenino	1.05	ND	1.99
EOS-39	70 años	Masculino	0.52	0.94	0.63
EOS-40	78 años	Femenino	0.41	1.05	0.44
TASA DE CAMBIO			0.908	0.9036	0.8588
DESVIACIÓN ESTANDAR			0.4515	0.4918	0.6475
VALOR P			NA	NA	NA

Cuadro 5. Cuantificación de la expresión de microRNAs (hsa-miR-34, hsa-miR-106 y hsa-miR-184) en suero de pacientes con EOS y como referencia pacientes sanos (CTRL) sin problemas oftalmológicos de etiología crónica. Se indica la mediana de tasa de cambio para cada microRNA medido en este estudio, su desviación estándar (SD) y significancia estadística (P valor). No detectado (ND).

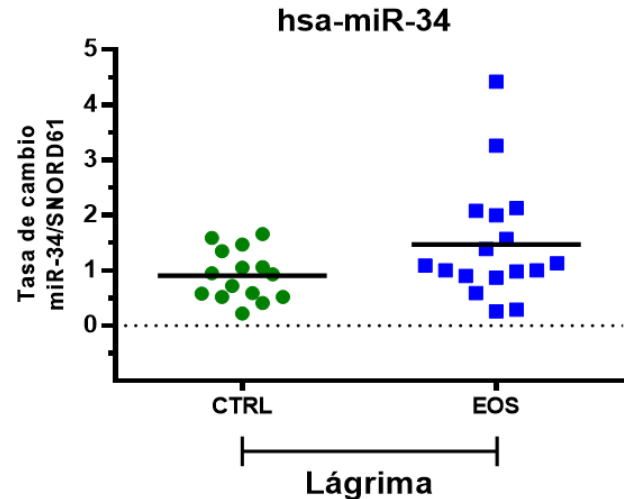
EXPRESIÓN DE microRNAs EN SUERO					
REGISTRO	EDAD	GENERO	miR-34	miR-106	miR-184
EOS-01	23 años	Femenino	0.64	0.32	0.40
EOS-02	26 años	Femenino	0.44	0.52	0.40
EOS-03	27 años	Masculino	0.84	0.66	0.71
EOS-04	29 años	Masculino	0.51	1.49	1.71
EOS-05	38 años	Femenino	1.13	0.38	0.48
EOS-06	49 años	Femenino	ND	3.26	2.82
EOS-07	54 años	Femenino	1.46	3.98	3.25
EOS-08	56 años	Masculino	0.87	4.83	3.66
EOS-09	57 años	Femenino	0.86	0.16	ND
EOS-10	58 años	Femenino	1.04	0.13	0.41
EOS-11	59 años	Masculino	1.22	3.91	3.18
EOS-12	60 años	Masculino	0.64	ND	ND
EOS-13	61 años	Femenina	2.74	1.72	0.62
EOS-14	61 años	Femenino	0.97	0.95	1.09
EOS-15	62 años	Femenino	ND	ND	ND
EOS-16	63 años	Femenino	1.45	5.22	14.24
EOS-17	64 años	Femenino	1.80	2.32	1.72
EOS-18	64 años	Femenino	0.48	1.12	1.57
EOS-19	74 años	Masculino	1.80	2.32	0.97
EOS-20	79 años	Femenino	0.71	1.79	2.19
TASA DE CAMBIO			1.201	2.095	2.319
DESVIACIÓN ESTANDAR			0.7820	1.646	3.262
P VALOR			0.3858	0.0128	0.0688
EOS-21	23 años	Femenino	ND	1.09	0.92
EOS-22	24 años	Femenino	0.39	0.81	1.14
EOS-23	27 años	Masculino	0.99	1.68	1.96
EOS-24	29 años	Masculino	0.77	1.13	0.97
EOS-25	38 años	Femenino	1.59	0.38	0.59
EOS-26	49 años	Femenino	1.66	1.72	1.41
EOS-27	54 años	Femenino	0.27	ND	ND
EOS-28	56 años	Masculino	1.43	3.27	ND
EOS-29	57 años	Femenino	0.35	ND	ND
EOS-30	56 años	Femenino	0.55	1.36	1.86
EOS-31	59 años	Masculino	1.25	ND	1.91
EOS-32	58 años	Masculino	0.97	0.38	ND
EOS-33	60 años	Femenino	1.00	0.42	0.64
EOS-34	62 años	Femenino	0.90	0.31	0.32
EOS-35	63 años	Femenino	1.89	ND	ND
EOS-36	63 años	Femenino	1.71	ND	ND
EOS-37	60 años	Femenino	0.37	ND	ND
EOS-38	64 años	Femenino	1.23	ND	ND
EOS-39	70 años	Masculino	0.84	ND	ND
EOS-40	78 años	Femenino	ND	0.42	0.41
TASA DE CAMBIO			1.009	0.7592	0.8807
DESVIACIÓN ESTANDAR			0.5085	0.5781	0.6910
P VALOR			NA	NA	NA

En la cuantificación y análisis en lágrima y suero para miR-34, aunque se observa una tendencia de sobre expresión en la población con EOS, con pacientes con una tasa de cambio de hasta 4 veces más respecto al CTRL, no resultó estadísticamente significativo (Figuras 1 y 2). Es probable que en el caso de miR-34, los cambios en el perfil de expresión sean menos sensibles y requiera un análisis con un número de población más grande.

Respecto a miR-106, se observa que en el suero de los pacientes con EOS, se tiene una tasa de cambio con sobre expresión para miR-106 de aproximadamente 2 veces más respecto a los pacientes CTRL, siendo estadísticamente significativo con un valor $p=0.0128$ (Figura 4). En el análisis de muestra de lágrima, aunque se observa una tendencia similar al perfil de expresión para miR-106 observado en suero, no resultaron estadísticamente significativas (Figura 3).

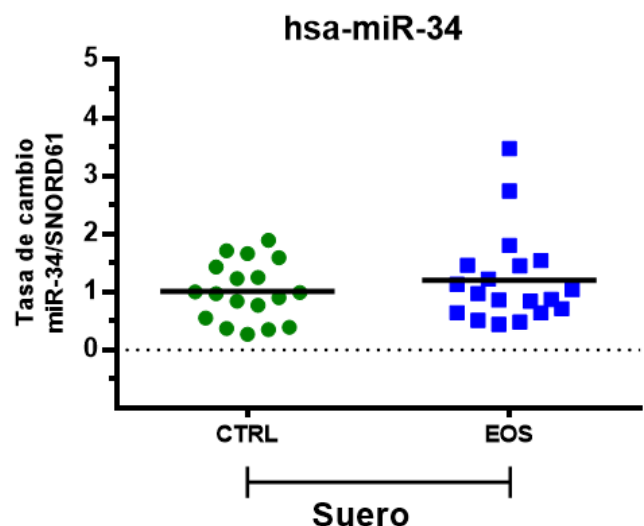
Finalmente, en la cuantificación y análisis para miR-184, se observó que en lágrima de los pacientes con EOS, se tiene una tasa de sobre expresión de aproximadamente 3 veces más respecto a los pacientes CTRL, siendo estadísticamente significativo con un valor $p=0.0234$ (Figura 5). En el análisis de muestra de suero, aunque se observa una tendencia similar al perfil de expresión para miR-184 observado en lágrima, no se resultó estadísticamente significativo (Figura 6, cuadro 5).

Figura 1. Perfil de expresión del microRNA hsa-miR-34 en pacientes con enfermedad de ojo seco respecto a los pacientes sanos, en lágrima.



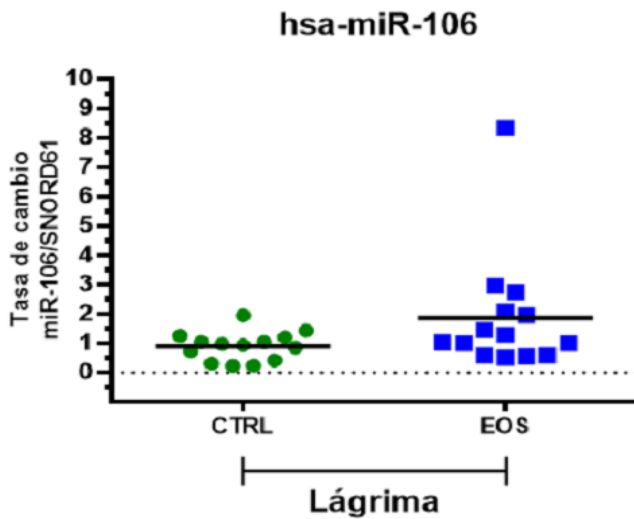
Se realizó el análisis del patrón de expresión del hsa-miR-34 a partir de 4 μ L de lágrima proveniente de los participantes que conformaron el grupo control (CTRL) y con Enfermedad de Ojo Seco (EOS). La cuantificación fue realizada mediante qRT-PCR y los resultados analizados mediante el método de Pfaffl, se utilizó el SNORD61 como RNA constitutivo para la normalización. Los datos representan la mediana de la tasa de cambio para cada grupo de estudio. $p=0.0692$, prueba U de Mann Whitney.

Figura 2. Perfil de expresión del microRNA hsa-miR-34 en pacientes con enfermedad de ojo seco respecto a los pacientes sanos, en suero.



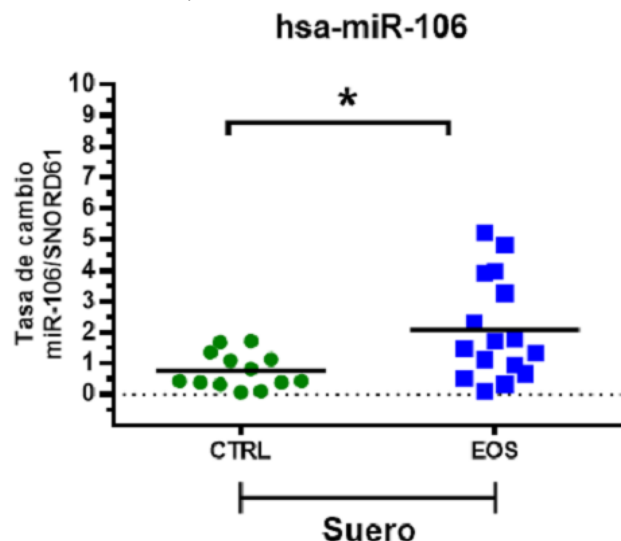
Se realizó el análisis del patrón de expresión del hsa-miR-34 a partir de 200 μ L de suero proveniente de los participantes que conformaron el grupo control (CTRL) y con Enfermedad de Ojo Seco (EOS). La cuantificación fue realizada mediante qRT-PCR y los resultados analizados mediante el método de Pfaffl, se utilizó el SNORD61 como RNA constitutivo para la normalización. Los datos representan la mediana de la tasa de cambio para cada grupo de estudio. $p=0.3858$, prueba U de Mann Whitney.

Figura 3. Perfil de expresión del microRNA hsa-miR-106 en pacientes con enfermedad de ojo seco respecto a los pacientes sanos, en lágrima.



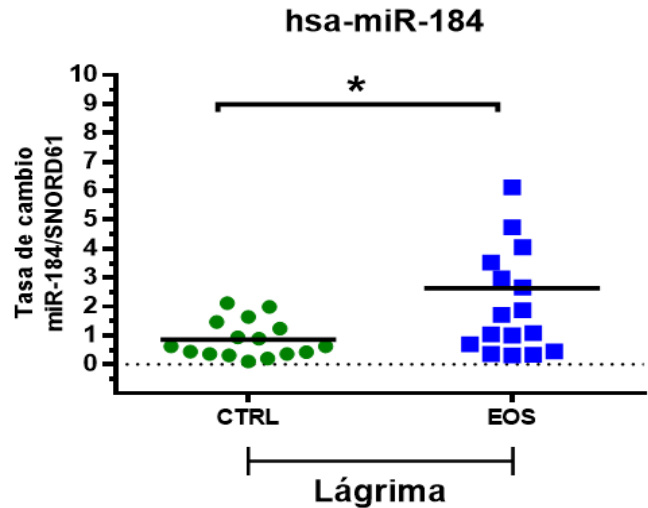
Se realizó el análisis del patrón de expresión del hsa-miR-106 a partir de 4 μ L de lágrima proveniente de los participantes que conformaron el grupo control (CTRL) y con Enfermedad de Ojo Seco (EOS). La cuantificación fue realizada mediante qRT-PCR y los resultados analizados mediante el método de Pfaffl, se utilizó el SNORD61 como RNA constitutivo para la normalización. Los datos representan la mediana de la tasa de cambio para cada grupo de estudio. $p=0.0960$, prueba U de Mann Whitney.

Figura 4. Perfil de expresión del microRNA hsa-miR-106 en pacientes con enfermedad de ojo seco respecto a los pacientes sanos, en suero.



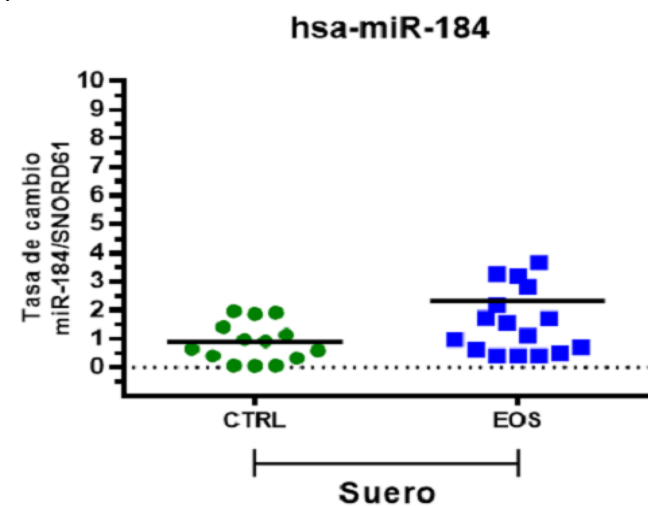
Se realizó el análisis del patrón de expresión del hsa-miR-106 a partir de 200 μ L de suero proveniente de los participantes que conformaron el grupo control (CTRL) y con Enfermedad de Ojo Seco (EOS). La cuantificación fue realizada mediante qRT-PCR y los resultados analizados mediante el método de Pfaffl, se utilizó el SNORD61 como RNA constitutivo para la normalización. Los datos representan la mediana de la tasa de cambio para cada grupo de estudio. $p=0.0128$; $*p<0.05$, prueba U de Mann Whitney.

Figura 5. Perfil de expresión del microRNA hsa-miR-184 en pacientes con enfermedad de ojo seco respecto a los pacientes sanos, en lágrima.



Se realizó el análisis del patrón de expresión del hsa-miR-184 a partir de 4 μ L de lágrima proveniente de los participantes que conformaron el grupo control (CTRL) y con Enfermedad de Ojo Seco (EOS). La cuantificación fue realizada mediante qRT-PCR y los resultados analizados mediante el método de Pfaffl, se utilizó el SNORD61 como RNA constitutivo para la normalización. Los datos representan la mediana de la tasa de cambio para cada grupo de estudio. $p=0.0234$; $*p<0.05$, prueba U de Mann Whitney.

Figura 6. Perfil de expresión del microRNA hsa-miR-184 en pacientes con enfermedad de ojo seco respecto a los pacientes sanos, en suero.



Se realizó el análisis del patrón de expresión del hsa-miR-184 a partir de 200 μ L de suero proveniente de los participantes que conformaron el grupo control (CTRL) y con Enfermedad de Ojo Seco (EOS). La cuantificación fue realizada mediante qRT-PCR y los resultados analizados mediante el método de Pfaffl, se utilizó el SNORD61 como RNA constitutivo para la normalización. Los datos representan la mediana de la tasa de cambio para cada grupo de estudio. $p=0.0688$, prueba U de Mann Whitney.

En conjunto estos resultados sugieren que los microRNAs miR-106 y miR-184 podrían estar implicados en la fisiopatología de enfermedad de ojo seco de manera sistémica (miR-106) o de manera localizada (miR184). Además, monitorear cambios en la expresión de miR-106 en sangre periférica y de miR-184 en lágrima, puede ser propuesto como biomarcadores de la enfermedad de ojo seco, siendo necesario un estudio más profundo que sustente esta propuesta.

DISCUSIÓN

La enfermedad de ojo seco una patología multifactorial, muy común y de difícil manejo, con una afectación estimada del 5-50% de la población, aumentando esta prevalencia con la edad.^{7, 8}

Su relación con otros padecimientos oftalmológicos se ha estudiado previamente en múltiples ocasiones. El reto médico es el tratamiento óptimo e individualizado para mejorar la calidad de vida de estos pacientes, ya que, si bien con tratamiento existe mejoría sintomática, no es una enfermedad curable. Cada una las terapias son utilizadas según la gravedad de la enfermedad, la cual varía ampliamente entre los pacientes sin tener una base científica clara del porqué. Existiendo así, pacientes con enfermedad de ojo seco leve en el cual las lágrimas artificiales son suficientes para la mejoría clínica, y el extremo del paciente con enfermedad grave que

necesita un tratamiento más agresivo y poli farmacológico, aun sin mejoría de la enfermedad.⁹ Ante este panorama, es necesario disponer de biomarcadores que puedan ser obtenidos de manera no invasiva y que puedan aportar en la mejora de un diagnóstico más preciso y temprano de la patología.

Muchos estudios han demostrado la presencia de citoquinas pro inflamatorias en lagrima y suero de pacientes con variedades de enfermedad de ojo seco¹³, pero son pocos los que han cuantificado la expresión de microRNAs, y solo 1 estudio el que ha comparado la expresión de estos biomarcadores en lágrima en pacientes con enfermedad de ojo seco y pacientes sanos.

Algunos estudios informaron la sobreexpresión de miR-146a y miR-155 en las células mononucleares de sangre periférica de pacientes con síndrome de Sjögren primario

Gourzi et al. Identificaron en su estudio los siguientes microRNAs sospechosos de dirigirse a los mRNA de Ro/SSA y La/SSB en síndrome de Sjögren primario: miR-16, miR-181a, miR-200b-3p, miR-200b-5p, miR-223 y miR483-5p. Distribuidos de la siguiente manera: sobreexpresión de miR-16 en glándulas salivales menores, miR-200b-3p en células epiteliales de glándulas salivales y miR-223 en conjunto con miR-483-5p en células mononucleares de sangre periférica de pacientes con síndrome de Sjögren en comparación con los de los de síndrome sicca.

Varios estudios han examinado la expresión de microRNA en suero, glándulas salivales o células epiteliales de glándulas salivales de pacientes con síndrome de Sjögren, así como en otras enfermedades autoinmunes como artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, esclerosis sistémica, psoriasis y esclerosis múltiple, entre otras; sin embargo, ninguno ha investigado la expresión de microRNAs en lagrime y suero de pacientes con enfermedad de ojo seco y aún menos compararlo con un grupo control de pacientes sin enfermedades sistémicas ni oftalmológicas de naturaleza crónica.¹²⁻¹⁵

Siendo la lágrima parte fundamental de esta enfermedad de ojo seco, podría actuar como biomarcadores de esta patología. El análisis de cambios en los componentes bioquímicos en lágrima podría proponerse como un método diagnóstico temprano, molecular y no invasivo en EOS, ya que contiene todas las proteínas, lípidos, aminoácidos, metabolitos y microRNAs presentes en la superficie ocular y proveniente de las glándulas lagrimales.

El presente estudio aporta evidencia sobre el potencial de estos microRNAs como biomarcadores para EOS, al brindar un análisis cuantitativo de la expresión de hsa-miR-34, hsa-miR-106 y hsa-miR-184 en lagrime y suero de pacientes con enfermedad de ojo seco y compararla con pacientes sin problemas sistémicos u oftalmológicos de etiología crónica, evaluando

si existe mayor tasa de cambio de dichos microRNAs en pacientes con enfermedad de ojo seco.

En la cuantificación y análisis en lágrima y suero para miR-34, se observó una tendencia de sobre expresión en la población con EOS, con una tasa de cambio de hasta 4 veces más respecto al CTRL, que no resultó estadísticamente significativo. Estos cambios en el perfil de expresión se muestran menos sensibles y requieren un análisis con un número de población más grande para realizar estimaciones más exactas. Este resultado encontrado en nuestro estudio es compatible con la sobreexpresión de mir-34 encontrada en suero de pacientes con síndrome de Sjögren descrita por Ji-Qing Chen y colaboradores¹⁵. Así como también se correlaciona con el resultado de Yu Jeong Kim y colaboradores, en donde mir-34 es regulado a la alza en lágrima de pacientes con enfermedad de ojo seco comparado con pacientes sanos.¹⁷

En cuanto a miR-106, se observa que en suero de los pacientes con EOS, se tiene una tasa de cambio con sobreexpresión para miR-106 de aproximadamente 2 veces más respecto a los pacientes CTRL, siendo estadísticamente significativo con un valor $p=0.0128$, valores no descritos en pacientes con EOS en otros estudios revisados. En el análisis de muestra de lágrima, se observa una tendencia similar al perfil de expresión para miR-106 observado en suero, pero no resultaron estadísticamente significativas. M.

Reale y colaboradores han encontrado valores similares de sobreexpresión de mir-106 en pacientes con síndrome de Sjögren, en quienes se ha analizado secreción de glándulas lagrimales menores, no siendo significativo, ya que mismos valores coinciden con otras enfermedades autoinmunes.¹⁸

Finalmente, en la cuantificación y análisis para miR-184, se observó que en lágrima de los pacientes con EOS, se tiene una tasa de sobreexpresión de aproximadamente 3 veces más respecto a los pacientes CTRL, siendo estadísticamente significativo con un valor $p=0.0234$. Sin embargo ha sido descrito por Diane Meyre Rassi y colaboradores, que miR-184 se expresa abundantemente en el tejido de la córnea, en comparación con otros tejidos, lo que podría influir en los niveles encontrados en lágrima de pacientes con EOS, ya que juega un papel clave en la córnea sana y en sus enfermedades. Diversos estudios de familias de diferentes partes del mundo mostraron que las mutaciones en el microRNA-184 provocan adelgazamiento de la córnea, que ha sido relacionado con ectasias corneales, principalmente queratocono. Por lo que faltan más estudios que busquen correlacionar los niveles de expresión de dicho microRNA en lágrima con ciertas patologías específicas, ya que el nivel de expresión de mir-184 suele ser alto en corneas sanas.¹⁷

En el análisis de muestra de suero, aunque se observa una tendencia similar al perfil de expresión para miR-184 observado en lágrima, no se resultó estadísticamente significativo. Hasta el momento no se han descrito niveles elevados de este microRNA en suero de pacientes con EOS, pero si se ha estudiado en otras patologías autoinmunes, como esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, psoriasis, entre otras. Ji-Qing Chen y colaboradores encontraron sobreexpresión de miR-184 en suero de pacientes con lupus eritematoso sistémico, pero en pacientes con EOS no fue detectado.¹⁵

En conclusión estos resultados sugieren que monitorear cambios en la expresión de miR-106 en sangre periférica y de miR-184 en lágrima, pudiera en un futuro ser propuesto como biomarcadores de la enfermedad de ojo seco, siendo necesario un estudio más profundo que sustente esta propuesta.

Los resultados obtenidos pueden abrir una pauta para nuevas investigaciones en las cuales se cuantifiquen y comparen estos biomarcadores en pacientes con enfermedad de ojo seco u otras enfermedades autoinmunitarias y pacientes sanos sistémica y oftalmológicamente, y así en un futuro, esté resultado, de ser sustentado por un estudio más profundo, otorgaría dos biomarcadores para enfermedad de ojo seco, el cual podría ser obtenido de manera no invasiva

mediante el análisis de lágrima y suero, proporcionando así un método diagnóstico temprano para dicha enfermedad.

Sin embargo, el solo hecho de que los microRNAs séricos pueden ser liberados por cualquier célula del cuerpo hace que su especificidad como biomarcadores diagnóstico se vea afectada. En cambio en el caso de la lágrima, que en su mayoría es liberada por un número limitado de glándulas “órgano diana afectado” podría en un futuro contribuir a una mayor.

Sin embargo nuestro estudio también tuvo varias limitaciones. La primera es que el número de muestra es pequeño en cada grupo lo cual puede ocasionar que la significancia estadística sea menor. Otra limitación es que el rango de edad por grupo es amplio, siendo de 56 años para el grupo casos y 55 años para el grupo control, con lo cual pudieran generarse números sesgados. Respecto al sexo biológico, hubo un porcentaje mayor de mujeres que de hombres incluidos en el estudio, con una relación hombre: mujer total de 28:12, desconociéndose si esta variable podría impactar a los niveles de estos biomarcadores en lágrima o suero, lo cual podría modificar los resultados obtenidos. Y finalmente la correlación entre el grado de inflamación ocular en la EOS y el nivel de expresión de hsa-miR-34, hsa-miR-106 y hsa-miR-184 en lágrima y suero no pudo investigarse con precisión.

Referencias

1. Yeo S, Tong L. Coping with dry eyes: A qualitative approach. *BMC Ophthalmol.* 2018; 18(1):1–9.
2. Craig JP, Nichols KK, Akpek EK, Caffery B, Dua HS, Joo CK, et al. TFOS DEWS II Definition and Classification Report. *Ocul Surf.* 2017;15(3):276–83.
3. Schaumberg DA, Sullivan DA, Buring JE, Dana MR. Prevalence of dry eye syndrome among US women. *Am J Ophthalmol.* 2003;136(2):318–26.
4. Messmer EM. The Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment of Dry Eye Disease. *Dtsch Aerzteblatt Online.* 2015;71–82.
5. Lemp Ma, Foulks G. The Definition and Classification of Dry Eye Disease. *Dry Eye SE - 1.* 2008;(April):1–19.
6. Ong ES, Felix ER, Levitt RC, Feuer WJ, Sarantopoulos CD, Galor A. Epidemiology of discordance between symptoms and signs of dry eye. *Br J Ophthalmol.* 2018;102(5):674–9.
7. Clayton JA. Dry Eye. *N Engl J Med.* 2018;378(23):2212–23.
8. Thulasi P, Djalilian AR. Update in Current Diagnostics and Therapeutics of Dry Eye Disease. *Ophthalmol.* 2017;124(11):S27–33.
9. Marshall LL, Roach JM. Treatment of Dry Eye Disease. *Consult Pharm.* 2016;31(2):96–106.
10. Baudouin C. The pathology of dry eye. *Surv Ophthalmol.* 2001;45 (SUPPL. 2).

11. Kemer OE. Dry eye in rheumatoid arthritis. *Int Ophthalmol Clin.* 2017;57(2):89–99.
12. Reale M, Angelo CD, Costantini E, Laus M, Moretti A, Croce A. MicroRNA in Sjögren's Syndrome: Their Potential Roles in Pathogenesis and Diagnosis. *J Immunol Res* 7;2018.
13. Qin B, Wang J, Liang Y, Yang Z, Zhong R. The Association between TNF- α , IL-10 Gene and Sjögren's Syndrome: A Polymorphisms and Primary Sjögren's Syndrome Meta-Analysis and Systemic Review. *PloS one* 2013;8(5).
14. Pauley KM, Cha S. RNAi therapeutics in autoimmune disease. *Pharmac.* 2013;6(3):287–94.
15. Chen JQ, Papp G, Szodoray P, Zeher M. The role of microRNAs in the pathogenesis of autoimmune diseases. *Autoimmun Rev.* 2016;15(12):1171–80.
16. Wang J, Chen J, Sen S. microRNA as Biomarkers and Diagnostics. *J Cell Physiol.* 2016;231(1):25–30.
17. Kim YJ, Yeon Y, Lee WJ, Shin YU, Cho H, Sung YK, et al. Comparison of microRNA expression in tears of normal subjects and Sjögren syndrome patients. *Investig Ophthalmol Vis Sci.* 2019;60(14):4889–95.
18. Rassi DM, De Paiva CS, Dias LC, Módulo CM, Adriano L, Fantucci MZ, et al. Review: MicroRNAs in ocular surface and dry eye diseases. *Ocul Surf.* 2017;15(4):660–9.

Hemoptisis como manifestación de cáncer papilar de tiroides: reporte de caso

Hemoptysis as the main symptom of papillary thyroid cancer: case report

Cervín-Báez Cristhel^{1*}, Ibarra-Miranda Germán², Acosta-Espinoza Jesús Alicia³, Félix-Saguchi Carlos Isao⁴, Ruíz-Holguin Eduardo⁵.

1. Médico residente de Segundo Año de Medicina Interna, Hospital General “5 de diciembre” ISSSTE.
2. Médico residente de Segundo Año de Imagenología Diagnóstica y Terapéutica, Hospital General “5 de diciembre”
3. Médico internista y oncólogo adscrito al servicio de Medicina Interna, Hospital General “5 de diciembre”
4. Médico radiólogo con alta especialidad en intervencionismo, jefe de servicio de Imagenología, Hospital General “5 de diciembre”.
5. Médico anatomopatólogo adscrito al servicio de Patología, Hospital General de Mexicali.

***Autor de correspondencia:** Cristhel Cervin-Báez

Hospital General del ISSSTE 5 de Diciembre,

Calzada Independencia S/N, CP: 21000, Mexicali, Baja California, México.

Correo electrónico: cc.baez94@gmail.com

DOI <http://dx.doi.org/10.28960/revmeduas.2007-8013.v12.n3.007>

Recibido 31 de mayo 2022, aceptado 14 de junio 2022

Resumen

El propósito de este trabajo es describir el caso de una paciente de 79 años con múltiples factores de riesgo para neoplasias de la vía aérea, cuya principal manifestación clínica fue hemoptisis secundaria a tumoración que comprometía el 75% de la luz de la tráquea. Se obtuvo biopsia de tiroides cuyo resultado de patología reporta neoplasia epitelial maligna compuesta por papilas con tallos fibrovasculares revestidos por una capa de células de aspecto cúbico y cilíndrico con pérdida de la relación núcleo citoplasma y núcleos hiperclomáticos con pseudoinclusiones. Como diagnóstico principal, se reporta carcinoma papilar de tiroides. En el contexto de un paciente con índice tabáquico que condiciona alta probabilidad para cáncer pulmonar se deben considerar otros diagnósticos diferenciales ante una imagen radiológica poco concluyente, es importante considerar de ser posible, una intervención poco invasiva como es la toma de biopsia guiada por ultrasonido para determinar la estirpe de la neoplasia y así valorar las opciones terapéuticas.

Palabras clave: cáncer de tiroides, cáncer papilar, tabaquismo, hemoptisis.

Abstract

We report the case of 79-year-old women with multiple risk factors of the upper airway cancer, with the main symptom of hemoptysis due to a tumor who was taking the 75% of the upper airway. A thyroid biopsy was taken with report of a malignant epithelial neoplasia composed by papillary and fibrovascular core lined by a layer of cells with a cubic and cylindrical appearance with loss of the nucleus-cytoplasm ratio and hyperchromatic nuclei with pseudo inclusions, making papillary thyroid cancer the main diagnosis. In the background of a patient with story of a high smoking index, which is known as a trigger for pulmonary cancer and a x-ray image without a certain diagnosis, it's important to evaluate the availability to perform a non-invasive procedure like the ultrasound-guided biopsy to determine the histology of the cancer and the therapeutic options.

Key words: Thyroid cancer, papillary cancer, smoking, hemoptysis.

INTRODUCCIÓN

La glándula tiroides, en la antigüedad conocida como “la glándula de la laringe”, nombrada así por la forma de escudo griego, es la glándula originada en la cara anterior e inferior del cuello,

que tiene la capacidad de almacenar los productos hormonales de forma extracelular. En cuanto a su morfología se encuentra conformada por dos tipos principales de células, las células foliculares las cuales utilizan yodo de la sangre para generar hormonas tiroideas y las

células parafoliculares, las cuales producen calcitonina, esto debido a que durante el proceso de embriogénesis se llevan a cabo múltiples procesos que le otorgan su capacidad de captar, oxidar y organificar el yodo, así como realizar la captación de tiroglobulina, llevando a cabo procesos metabólicos vitales para el ser humano¹.

Debido a su importancia en dichos procesos metabólicos vitales, durante los últimos años ha sido de vital importancia el estudio de las neoplasias tiroideas, sumado a su incidencia cada vez más elevada, diagnosticándose en Estados Unidos en 2021 aproximadamente 44 mil nuevos casos, de los cuales aproximadamente 2000 de ellos fallecerán cada año², mientras que el GLOBOCAN 2020 (Global Cancer Observatory, por sus siglas en inglés) ha reportado una incidencia de cáncer de tiroides de 579 554 casos en ambos sexos en las edades entre 0 a 84 años, con una mortalidad de 38 456, resultado muy por debajo del cáncer de pulmón, colorrectal, hepático y de mama³. A nivel Latinoamérica, México ocupa el segundo lugar en incidencia en ambos sexos en todas las edades, por debajo de Brasil, con una incidencia de al menos 15 mil casos y una prevalencia de aproximadamente 38 mil casos, por lo que los últimos años ha cobrado auge el estudio de esta patología a pesar de que las publicaciones nacionales por lo regular están centralizadas y antiguas, ya que se basan en estudios realizados

entre los años 2008-2014³. Como proyección general, en enero del año 2022 la Sociedad Americana Contra El Cáncer estimó que se diagnosticarán alrededor de 43,800 nuevos casos de cáncer de tiroides, con mayor morbilidad en el sexo femenino, aumentando alrededor de 0.6% por año⁴.

Dentro de los factores de riesgo descritos en la literatura se encuentran la exposición a radiación ionizante por la ruptura en la cadena de ADN, la disminución en la ingesta de yodo, la obesidad y la diabetes por la elevación de TSH y aumento a la resistencia a la insulina, así como también la exposición a estrógenos por su papel en la proliferación, migración e invasión en la fisiopatogenia del cáncer tiroideo, además de la predisposición genética. En cuanto a su abordaje diagnóstico por lo regular se presenta como un nódulo tiroideo solitario, teniendo entre las características clínicas con mayor probabilidad de malignidad los extremos de la edad (<20 años o >60 años)²⁻⁴. En el presente caso nuestra paciente se encontraba dentro de los extremos de la vida, sin embargo, llamaba la atención la presencia de factores de riesgo presentes que por lo regular se asocian a otras neoplasias como mama y pulmón.

Entre el 80 y 90% de los carcinomas de tiroides son de tipo papilar, los cuales por lo regular se desarrollan en uno de los lóbulos de la glándula tiroides y tienden a crecer lentamente, con tendencia a presentarse asintomáticos. Su patrón

de crecimiento a pesar de ser lento puede afectar ganglios linfáticos del cuello con regularidad, por lo que a pesar de ser de buen pronóstico la afección de estructuras adyacentes puede causar la presencia de manifestaciones clínicas, considerándose de peor pronóstico⁵. En la literatura existen al menos 5 casos en los cuales la hemoptisis fue el síntoma principal de un cáncer papilar de tiroides invasor, en los cuales los pacientes desarrollaron dificultad respiratoria^{6,7}.

CASO CLÍNICO

Se trata de un paciente femenino de 79 años de edad, originaria de Culiacán, Sinaloa y residente de Mexicali, Baja California, como antecedentes heredofamiliares refiere madre finada a los 82 años de edad por complicaciones no especificadas secundarias a diabetes tipo 2, así como también 10 hijos aparentemente sanos sin enfermedades crónico-degenerativas. Como antecedentes personales patológicos de importancia diabética tipo 2, de 4 años de evolución, hipertensión arterial sistémica de 15 años de evolución, en ambos casos refería buen apego al tratamiento con pobre seguimiento médico. Únicamente comentó hospitalizaciones sin complicaciones durante los partos de sus hijos. Acudió por última vez al ginecólogo hace 25 años, realizándose en sólo una ocasión

Papanicolau, mas no mastografía, el cual refiere normal. Menopausia a los 50 años, sin tratamiento de sustitución hormonal.

Ingresa al hospital por un padecimiento actual que inició en diciembre del 2020 con tos productiva acompañada con esputo macroscópicamente sanguinolento, ocasional, al menos 3 veces al mes, menor a 30 ml, que no condiciona dificultad respiratoria, por lo que no acude al médico. Al interrogatorio dirigido refiere pérdida de peso de aproximadamente 15 kilogramos en 6 meses, lo asoció a inicio de vildagliptina. Acude por tos productiva con esputo sanguinolento que inició el 10 de mayo, presenciada por sus familiares. A su ingreso a piso se recibe sin datos de dificultad respiratoria, afebril, niega dolor torácico, náuseas o vómito.

A la exploración física destacó la exploración mamaria, ya que en se observaba entre cuadrantes inferior externo e interno de mama izquierda tumoración macroscópicamente de color azul, no dolorosa a la palpación profunda, bien delimitada; a la palpación con aumento de la temperatura respecto al resto de la piel circundante.

Se realizó digitopresión sin que hubiese salida de líquido durante la exploración, se palpa ganglio linfático supraclavicular izquierdo de aproximadamente 3x3 cm, cadena ganglionar linfática axilar II, donde se palpan dos ganglios. Mama derecha que se observaba macroscópicamente

normal con tumoración amarillenta en pezón de 1x1 que no condicionaba dolor a la palpación, a la digitopresión no se observó salida de líquido, sin cambios de temperatura respecto al resto de la piel circundante.

En cuanto al gabinete y laboratorios realizados a su ingreso estos reportaron Dímero D elevado para su edad, ferritina dentro de la normalidad, PCR ligeramente elevada (7.51), la gasometría arterial de ingreso en equilibrio ácido base, tiempos de la coagulación dentro de la normalidad. Perfil tiroideo dentro de rangos normales, TSH 3,8mUI/L, T3 total 1,2ng/ml, T3 libre 3.1 pg/mL, T4 libre 1.33 ug/dL, T4 total 6ug/dL

Se realizaron 5 tomas de muestra de BAAR en 100 campos los cuales salieron negativos, sin embargo, se reportan muestras de aspecto francamente hemático, se observan abundantes leucocitos en la preparación, ya que por la asociación epidemiológica debía descartarse tuberculosis pulmonar.

A su ingreso la radiografía de tórax mostrada en la figura 1 se encontraba sin alteraciones por reportar, sin embargo, posterior a ello se realizó una tomografía de tórax (figura 2a y 2b) la cual reportó ganglios axilares izquierdos de 7-20mm, el mayor con pérdida de la morfología, del cual se recomienda realizar biopsia, ya que como conclusión se refiere probable tumoración del tercio superior del mediastino.

Se presenta a la paciente al servicio de Radiología Intervencionista, el cual al valorar a la paciente y el estudio de imagen comenta imagen compatible con cáncer de tiroides que obstruye aproximadamente el 75% de la luz de la tráquea, por lo que realiza biopsia de intervencionismo cuyo ultrasonido se anexa en las figuras 3a y 3b. Por la alta sospecha clínica y los factores de riesgo de forma conjunta se realizó mamografía (figura 4) la cual se reportó como BI-RADS 2B, sin datos sugestivos de malignidad, sin embargo por los datos ya comentados se sugirió ultrasonido mamario el cual se reportó normal.

De la biopsia realizada en la figura 5 se recaba resultado que refiere neoplasia epitelial maligna compuesta por papilas con tallos fibrovasculares revestidos por una capa de células de aspecto cúbico a cilíndrico con pérdida de la relación núcleo citoplasma y núcleos hipercromáticos con pseudoinclusiones secundarios a carcinoma papilar de tiroides

En conjunto con los estudios de imagen se llega a la conclusión de carcinoma papilar de tiroides T4 N1 M0, se realiza envío a radioterapia, se inicia manejo con lenvatinib y se solicita gammagrama óseo el cual reportó lesión de incremento focal anormal a nivel frontal y del sitio primario en cuello.

Figura 1. Radiografía de tórax con ligero ensanchamiento diafragmático, sin infiltrados neumónicos



Figuras 2a y 2b Tomografía de tórax donde se evidencia tumoración que obstruye aproximadamente el 75% de la luz de la vía aérea superior



Fig. 2a

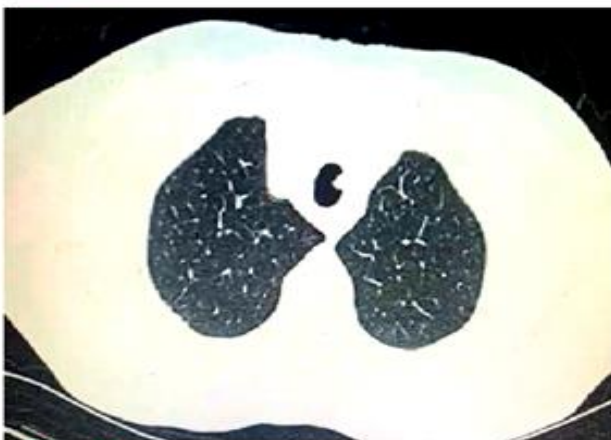


Fig. 2b

Figura 3a y 3b. Biopsia de intervencionismo donde se observa tiroides con vascularidad.

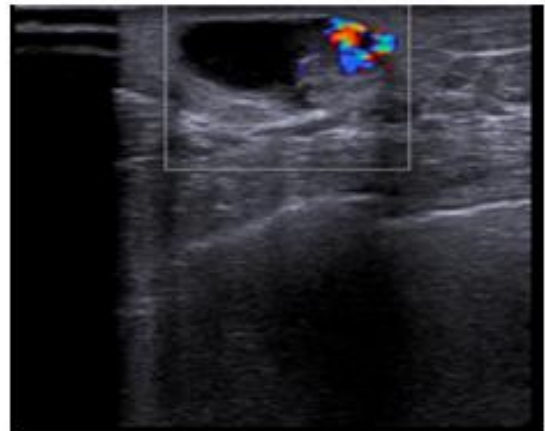


Fig. 3a

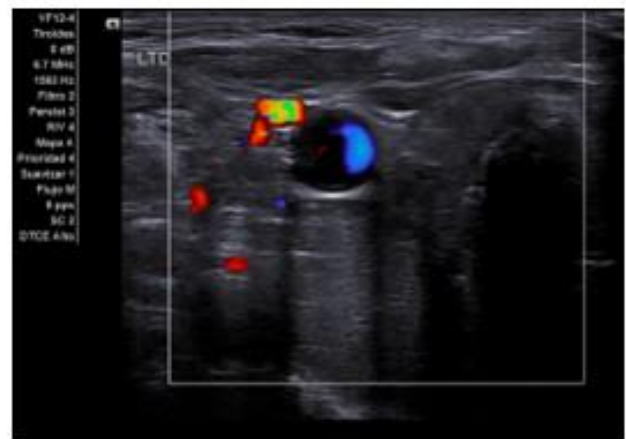
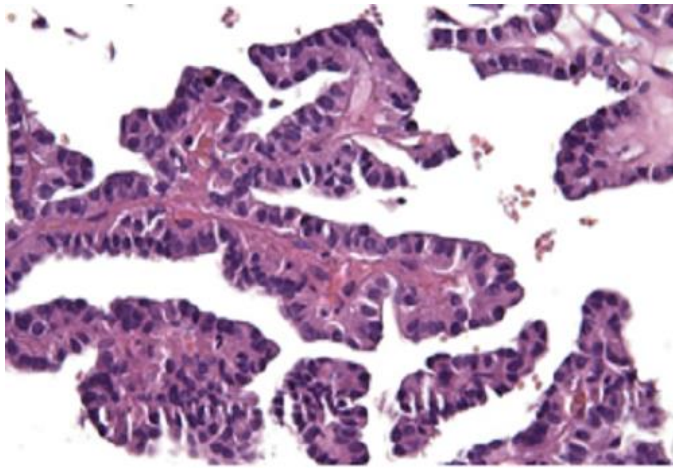


Fig. 3b

Figura 4. Mastografía realizada en conjunto con biopsia de tiroides, en la cual se reporta un patrón B y clasificación BIRADS 2.



Figura 5. Papilas con tallos fibrovasculares revestidos por capas de epitelio cúbico a cilindro, sugestivas de cáncer papilar de tiroides.



DISCUSIÓN

El cáncer papilar de tiroides por lo regular presenta una mayor prevalencia en pacientes de sexo femenino, por lo regular presentándose como un nódulo tiroideo único, el cual debe seguirse por ultrasonido⁸. En el contexto de nuestra paciente la presencia de hemoptisis en un área endémica de tuberculosis, así como la presencia de anormalidades a la exploración mamaria y el antecedente de índice tabáquico mayor a veinte cigarrillos diarios, nos llevaron a realizar el descarte imagenológico y bacteriológico de enfermedades infecciosas, así como también de cáncer pulmonar y de mama, sobre todo por los hallazgos a la exploración mamaria y la falta de estudios de tamizaje en su historial médico. Por lo regular en este tipo de pacientes

puede encontrarse hasta en un 60% la mutación genética en el oncogén BRAF, el cual además de ser la alteración genética más frecuente en el cáncer papilar de tiroides nos apoya como marcador pronóstico en la estratificación de riesgo molecular del cáncer de tiroides, ya que se asocia a características clinicopatológicas más agresivas, con aumento de recidiva y refractariedad al I en enfermedad metastásica⁹.

En la literatura existen pocos recursos de la hemoptisis como la presentación inicial de un cáncer de tiroides de tipo papilar, y por lo regular se asocia a una mayor mortalidad y mal pronóstico, por lo que en nuestra paciente llama la atención la respuesta de una reducción radiológica de al menos un 75% del diámetro total del tumor secundario al manejo con quimioterapia con lenvatinib y radioterapia. El lenvatinib, un inhibidor oral multiquinasa selectivo de VEGFR, FGFR 1, RET cKIT y PDGFR α permite reducir la angiogénesis inducida por células tumorales, además de inhibir el crecimiento tumoral. Su biodisponibilidad es cercana al 85% y no experimenta alteraciones en su vida media en pacientes con daño hepático o renal, por lo que este tipo de pacientes pueden beneficiarse de su uso¹⁰. El tiempo mediano hasta la evidencia radiológica de respuesta es de aproximadamente 2 meses, por lo que se pidió control de tomografía de tórax mostrado en la figura 6, donde se observa una respuesta parcial acorde a criterios RECIST¹¹, previo al uso de lenvatinib

se instauró manejo con yodo radioactivo y radioterapia.

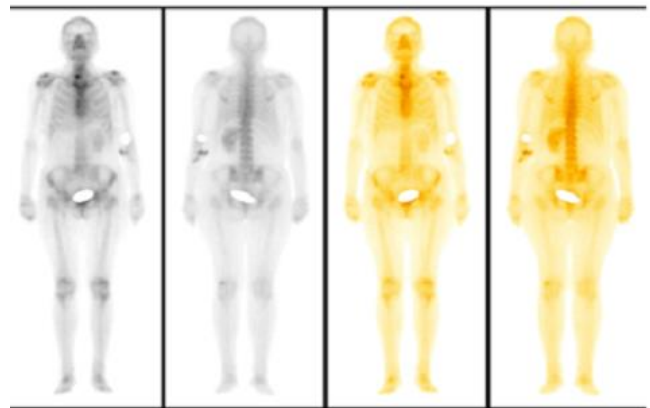
Acorde al MACIS score¹² (referente a metástasis, edad, resección completa, invasión local y tamaño del tumor, por sus siglas en inglés), el cual es una escala de puntaje empleada para predecir la mortalidad de un cáncer papilar de tiroides, nuestra paciente tiene una supervivencia a 20 años de 24%. Actualmente se evidenció enfermedad ósea metastásica a región temporal del cráneo por gammagrama óseo (figura 7), sin embargo no ha presentado nuevos episodios de hemoptisis y se encuentra con capacidad funcional conservada respecto a su diagnóstico.

La importancia de este caso radica en la presentación de la hemoptisis como síntoma cardinal de un cáncer que ha sido descrito por la literatura como poco agresivo en sus etapas iniciales, así como la evolución de la paciente posterior a un diagnóstico tardío, que durante su abordaje se vio parcialmente complicado debido a la presencia de factores de riesgo que orientaban a otro tipo de neoplasias. La obstrucción traqueal suele ser una de las causas principales en pacientes que presentan como síntoma cardinal la hemoptisis, por lo que durante su estancia fue vital la revaloración continua de la vía aérea.

Figura 6. Tomografía de tórax de control donde se observa disminución de la circunferencia tumoral a nivel traqueal con respuesta parcial.



Figura 7. Gammagrama óseo solicitado al inicio del tratamiento.



CONCLUSIÓN

En el caso de nuestra paciente el abordaje y manejo multidisciplinario por parte de Oncología Médica, Radiología Intervencionista y Patología ha marcado la pauta para que a pesar de la extensión de la enfermedad, su calidad de vida no se haya visto afectada, encontrándose

actualmente restringida físicamente a actividad física extenuante pero capaz de realizar actividades ordinarias, las cuales pueden realizarse con esfuerzo pero con signos y síntomas mínimos de la enfermedad, clasificándose como un ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group¹³, por su siglas en inglés) de 10 y un Karnofsky de 80. Debido al avance de la enfermedad y a los efectos adversos asociados al tratamiento ya descritos en esta publicación la paciente continúa en seguimiento mensual por parte de Oncología y Radiología Intervencionista, y se han realizado estudios de extensión de forma periódica para detectar de forma temprana invasión a otras regiones.

CONFLICTO DE INTERÉS

Los autores no reportan ningún conflicto de interés.

Referencias

1. Vinay Kumar, Abul Abbas, Jon.C. Aster. Robbins: Patología humana. 10th edición. Elsevier; 2018.
2. American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2022. Atlanta: American Cancer Society; 2022.
3. Fernández SB, Sanchez-Díaz MR, González-Flores M, Cruz-Cruz V, Cortés-Ramírez M. Perfil epidemiológico de los tumores malignos en México. SINAIS/SINAVE/DGE/SALUD/Perfil epidemiológico de los tumores malignos en México Secretaría de Salud. 2011
4. Pizzato M, Li M, Vignat J, Laversanne M, Singh D, La Vecchia C, et al. The epidemiological landscape of thyroid cancer worldwide: GLOBOCAN estimates for incidence and mortality rates in 2020. *Lancet Diab Endocrinol* 2022;10(4):264-72.
5. Gharib H, Papini E, Paschke R, Duick DS, Valcavi R, Hegedüs L, et al. AACE/AME/ETA Task Force on Thyroid Nodules. American Association of Clinical Endocrinologists, Associazione Medici Endocrinologi, and European Thyroid Association Medical Guidelines for Clinical Practice for the Diagnosis and Management of Thyroid Nodules. *Endocr Pract.* 2010;16 Suppl 1:1-43.
6. Perros P, Boelaert K, Colley S, Evans C, Evans RM, Gerrad Ba G, et al. Guidelines for the management of thyroid cancer, British Thyroid Association. *Clin Endocrinol* 2014; 81 (Suppl 1): 1-122.
7. Avenia N, Vannucci J, Monacelli M, Lucchini R, Polistena A, Santoprete S, et al. Thyroid cancer invading the airway: Diagnosis and management. *Int J Surg* 2016; Suppl 1: S75-S78
8. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with

- Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid* 2016;26(1):1-133.
9. Huang Y, Qu S, Zhu G, Wang F, Liu R, Shen X, et al. BRAFV600E mutation-assisted risk stratification of solitary intrathyroidal papillary thyroid cancer for preprecision treatment. *J Natl Cancer Inst.* 2018;110 (4): 362-370.
 10. Tahara M, Kiyota N, Hoff AO, Badiu C, Owonikoko TK, Dutcus CE, et al. Impact of lung metastases on overall survival in the phase 3 SELECT study of lenvatinib in patients with radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer. *Eur J Cancer.* 2021;147:51-57.
 11. Schwartz LH, Seymour L, Litière S, Ford R, Gwyther S, Mandrekar S, et al. RECIST 1.1 Standardisation and disease-specific adaptations: Perspectives from the RECIST Working Group. *Eur J Cancer* 2016;62:138-45.
 12. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Yuri E Nikiforov YE, et al. Risk of Structural Disease Recurrence . 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid* 2016 Jan;26(1):1-133
 13. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Dvis TE, McFadden ET, et al. Toxicity and Response Criteria Of The Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 1982;5:649-655.

Pseudohermafroditismo femenino por hiperplasia adrenal congénita en el Servicio de Imagenología del Hospital Civil de Culiacán. A propósito de un caso

Female pseudohermaphroditism due to congenital adrenal hyperplasia at the Imaging Department of the Hospital Civil of Culiacan. A case report

Juan David Ceballos-Rojas¹, Carlos Rafael Ochoa-Morales¹, Francisco Fernando Morales-Sánchez², Juan Luis Rochin-Terán², Abraham Verdugo-Rosas², Fred Valentín Morgan-Ruiz³, Juan Pablo Meza-Espinoza⁴, Verónica Judith Picos-Cárdenas⁵, José Alfredo Contreras-Gutiérrez³, Saúl Armando Beltrán-Ontiveros^{3*}

1. Residente de Imagenología diagnóstica y terapéutica, CIDOCS, Hospital Civil de Culiacán, Universidad Autónoma de Sinaloa, Culiacán, Sinaloa, México
2. Médico adscrito de Imagenología diagnóstica y terapéutica, CIDOCS, Hospital Civil de Culiacán, Universidad Autónoma de Sinaloa, Culiacán, Sinaloa, México
3. Centro de Investigación y Docencia en ciencias de la Salud, Universidad Autónoma de Sinaloa, Culiacán Rosales 80030, Sinaloa, México
4. Doctor en Genética Humana, Facultad de Medicina e Ingeniería en Sistemas Computacionales de Matamoros, Universidad Autónoma de Tamaulipas, Matamoros, Tamps., México
5. 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.

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

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.n3.008>

Recibido 25 de marzo 2022, aceptado 13 de junio 2022

Resumen

La hiperplasia adrenal congénita (HAC) es un trastorno genético autosómico recesivo, causado por la deficiencia de cualquier enzima de la biosíntesis del cortisol, principalmente la 21-hidroxilasa. Hay dos tipos de HAC: clásica y no clásica. La primera es más grave y puede provocar el desarrollo de genitales ambiguos en las niñas, lo que se conoce como pseudohermafroditismo femenino. Debido a la repercusión médica y psicosocial de este trastorno, es de vital importancia su detección temprana, ya que de ello depende establecer un tratamiento oportuno y eficaz. En este sentido, es de gran apoyo el área de la imagenología diagnóstica, ya que estos estudios son altamente sensibles y específicos para el diagnóstico de este trastorno. Aquí, presentamos un caso de pseudohermafroditismo femenino causado por HAC en el que se detectaron hallazgos típicos mediante estudios de imagen.

Palabras clave: Hiperplasia adrenal congénita pseudohermafroditismo femenino, genitales ambiguos, resonancia magnética.

Abstract

Congenital adrenal hyperplasia (CAH) is a genetic autosomal recessive disorder caused by deficiency of any enzyme of the cortisol biosynthesis, mainly 21-hydroxylase. There are two types of CAH: classical and non-classical. The former is more serious and can lead to the development of ambiguous genitalia in girls, known as female pseudohermaphroditism. Due to the medical and psychosocial repercussions of this disorder, its early detection is essential, as this is the basis for timely treatment. In this regard, the diagnostic imaging is of great support, because imaging studies are highly sensitive and specific for diagnosis of this disorder. Here, we present a case of female pseudohermaphroditism caused by CAH, in which typical findings were detected by imaging studies.

Keywords: Congenital adrenal hyperplasia Female pseudohermaphroditism, ambiguous genitalia, magnetic resonance imaging.

INTRODUCCIÓN

La hiperplasia adrenal congénita (HAC), anteriormente llamada hiperplasia suprarrenal congénita, es un trastorno genético que se produce por alteraciones en la biosíntesis del cortisol y

de la aldosterona.¹ Se hereda con un patrón de herencia autosómico recesivo y se produce cuando hay deficiencia de una de las enzimas que participan en la biosíntesis de las hormonas esteroideas adrenales (Figura 1).^{1,2,3}

Aproximadamente, el 95% de los casos de HAC se debe a la disminución o ausencia de la enzima 21-hidroxilasa, como consecuencia de mutaciones en el gen *CYP21A2*.¹ Existen diversas mutaciones en este gen, lo que da lugar a variantes enzimáticas con distintos grados de actividad, lo que, a su vez, provoca que la enfermedad presente amplia heterogeneidad clínica.⁴ Hay dos tipos de HAC: clásica, que se divide en la variante perdedora de sal o en la forma virilizante simple, y no clásica.^{1,2,5} La HAC clásica es la forma más grave, afecta aproximadamente a 1:15,000.⁶ La HAC no clásica afecta aproximadamente a 1:100-200 individuos de la población general; sin embargo, los síntomas son más leves, o incluso ausentes.⁷

Debido a la ausencia de la enzima 21-hidroxilasa, los pacientes no producen cortisol y aldosterona (pacientes con la forma perdedora de sal).^{1,2,3,5} Los metabolitos precursores, en exceso, se derivan a rutas metabólicas alternas y dan lugar a una producción elevada de andrógenos, lo que puede causar desarrollo anormal de genitales externos en las niñas, provocando fusión de labios mayores, hiperpigmentación y clitoromegalia, simulando los genitales externos masculinos

(pseudohermafroditismo femenino).^{1,2} También, la HAC puede ser causada por la deficiencia de 17- α -hidroxilasa, 3- β -hidroxiesteroide deshidrogenasa o 11- β -hidroxilasa.^{2,7}

Aunque la incidencia del pseudohermafroditismo femenino es relativamente baja, su repercusión médica y psicosocial es muy importante. Debido a esto es necesario ampliar el conocimiento de sus características clínicas, presentación, diagnóstico y tratamiento, con énfasis especial en los hallazgos de imagen. El papel de la imagenología en el diagnóstico y caracterización es fundamental para un tratamiento médico y quirúrgico oportuno.

Aquí, presentamos un caso de pseudohermafroditismo femenino causado por HAC en el que se detectaron hallazgos típicos a través de estudios imagenológicos.

PRESENTACION DEL CASO

Presentamos el caso de una niña de 6 meses de edad, hija de padres jóvenes no consanguíneos, producto de la primera gestación, a quien, al momento de la valoración de rutina con pediatría, se le detectaron genitales ambiguos, caracterizados por alargamiento del clítoris y fusión de labios mayores, así como ausencia de orificio vaginal. Se le realizó resonancia magnética de pelvis, en la cual se identificó el clítoris, tercio superior de la vagina (Figura 2A) y útero (Figura 2B). Posteriormente, se realizó complemento con genitograma, en el cual se observó seno urogenital persistente (Figura 2C). Además, un análisis de sangre reveló 17-OH-progesterona elevada, por lo que la niña fue diagnosticada con pseudohermafroditismo, secundario a HAC. Sin embargo, los

padres no dieron su consentimiento para realizar cariotipo u otros estudios genéticos. Cabe destacar que no se encontraron antecedentes familiares

relevantes. Actualmente, la paciente está en tratamiento por el Departamento de Endocrinología Pediátrica y con valoración por el Servicio de Cirugía.

Figura 1. Ruta metabólica de la biosíntesis de las hormonas esteroideas que incluye cada una de las enzimas participantes. Las líneas rojas señalan los bloqueos enzimáticos que conducen a hiperplasia adrenal congénita

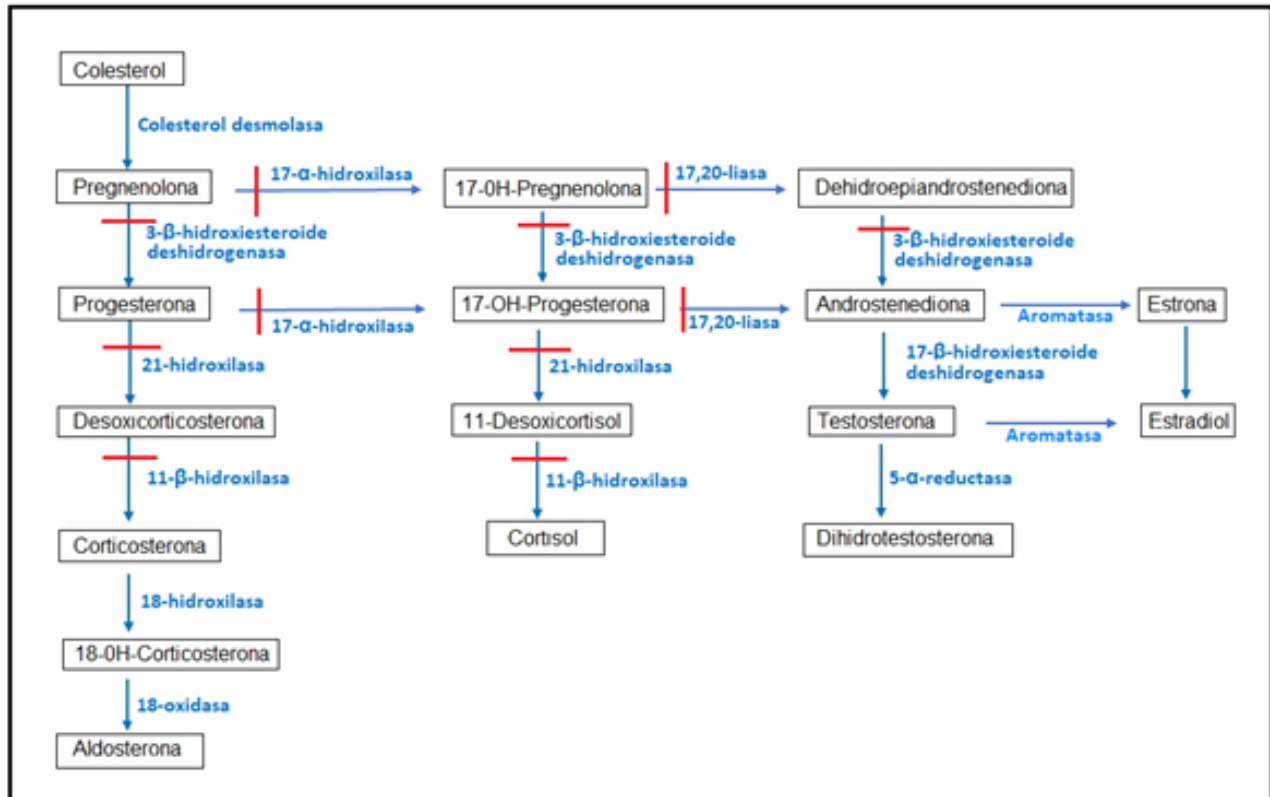


Figura 2. Estudios de imagen en los que se pueden observar los genitales femeninos y algunas alteraciones. **A.** Resonancia magnética ponderada en secuencia T2, corte sagital en el que se identifica clitoromegalia (flecha amarilla), así como tercio superior de cavidad vaginal (flecha roja). **B.** Resonancia magnética ponderada en secuencia T2, corte sagital. Se observa cuello uterino (flecha amarilla). **C.** Genitograma en vista lateral en el que se puede observar el seno urogenital persistente (flecha naranja) y la impresión cervical (flecha azul).



DISCUSIÓN

Como consecuencia del déficit de cortisol, se eleva la concentración de hormona adrenocorticotrópica, lo que estimula la secreción de hormonas adrenales y, a su vez, provoca la HAC.² Este trastorno produce cambios metabólicos en los individuos que dependen de la forma de presentación y sexo del paciente. En algunas niñas a veces es difícil identificar si los genitales externos son femeninos o masculinos, lo que se conoce como pseudohermafroditismo femenino, el cual también puede ser causado por la exposición de la madre a ciertos fármacos durante el embarazo, como danazol, noretindrona y testosterona.⁸ Las niñas también pueden presentar vello púbico de aparición temprana, hirsutismo, virilización o irregularidad menstrual en la adolescencia; infertilidad secundaria a anovulación, clítoris aumentado de tamaño en algunos casos e hiperpigmentación de piel y mucosas. Los varones pueden presentar pubertad precoz, caracterizada por crecimiento rápido en la infancia, voz grave, vello púbico y facial. En ambos sexos, la concentración baja de aldosterona puede llevar a sufrir vómito secundario a pérdida de sal, deshidratación y, en casos graves, la muerte.⁹

Los estudios de imagen, como ultrasonido y resonancia magnética, durante la etapa prenatal son muy importantes para detectar cualquier alteración anatómica durante el desarrollo del feto. Así, el pseudohermafroditismo femenino puede ser detectado a través de estos estudios,

ya que mediante ellos se puede observar virilización de los genitales femeninos, como clitoromegalia y fusión de labios mayores; las glándulas adrenales pueden verse normales o aumentadas de tamaño, pero pierden su morfología normal tricorne y adoptan una forma de masa cerebriforme.^{10,11}

En la etapa posnatal, se puede identificar la vagina y caracterizar la longitud del seno urogenital común a través de un genitograma, el cual es confirmado con panendoscopia (cistouretroscopia y vaginoscopia). El ultrasonido permite establecer la presencia de gónadas o derivados de los conductos de Muller; además, es de fácil acceso y no implica radiación. En su protocolo se debe incluir las regiones inguinales, perineales, renales y suprarrenales. La influencia de hormonas maternas en el periodo neonatal hace que el útero y los ovarios sean fáciles de identificar en ultrasonido.¹²

La fluoroscopia permite identificar la configuración uretral y cualquier comunicación fistulosa con la vagina o el recto. Es frecuente encontrar seno urogenital persistente y el genitograma ayuda a identificar el punto de unión de la uretra y la vagina, así como el nivel del esfínter externo y la impresión cervical, lo cual es muy importante para planear la estrategia quirúrgica. El seno urogenital es el precursor embriológico de la uretra y el tercio distal de la vagina en las mujeres. La malformación de este conduce a la apertura de la uretra y la vagina a través de una sola abertura.¹²

Para información anatómica detallada se usa la resonancia magnética en secuencias T1 y T2, por su capacidad multiplanar y mejor caracterización tisular. La resonancia magnética es más sensible que el ultrasonido en la evaluación de las gónadas, aunque no es del todo confiable en la evaluación de gónadas intra-abdominales. También es útil para diferenciar el pene del clítoris, ante la ausencia o pobre desarrollo de estructuras de sostén del pene, como el músculo transversal perineal y bulboesponjoso. Además, se puede hacer evaluación renal y adrenal dentro del mismo estudio.¹²

El tratamiento depende del momento del diagnóstico. En los casos de HAC, diagnosticada prenatalmente, se inicia manejo con dexametasona, idealmente desde la séptima semana de gestación. Por otra parte, cabe mencionar que la HAC se puede diagnosticar desde los dos días de nacimiento, al medir la concentración de 17-OH-progesterona en la sangre. En la etapa posnatal el abordaje farmacológico ideal suele ser con hidrocortisona, pero por su poca disponibilidad comercial se reemplaza por prednisona o dexametasona, ajustada al peso del bebé. Así mismo, se debe complementar el manejo con mineralocorticoides, como fludrocortisona y suplementos de cloruro de sodio, según las necesidades de cada paciente.¹³ Desde el punto de vista quirúrgico, aún hay controversia sobre cuándo y cómo intervenir. El objetivo de la cirugía es reubicar la vagina en el espacio pe-

rineal lo más anatómicamente posible, separando la vagina distal de la uretra y formando un introito adecuado. Si existe la necesidad de reducir el tamaño del clítoris se debe tratar de preservar la función sexual; sin embargo, con el tratamiento hormonal, en la mayoría de los pacientes se produce regresión de la clitoromegalia.¹⁴ Por otra parte, independientemente de la gravedad de las manifestaciones clínicas y del abordaje terapéutico que se establezca en los pacientes, es muy importante el asesoramiento genético familiar, puesto que la mayoría de los casos de HAC cumple con un patrón de herencia autosómico recesivo, lo que significa que ambos padres son portadores (obviamente, asintomáticos) de un alelo mutado de un gen que produce enzima que participa en la biosíntesis del cortisol, especialmente *CYP21A2*, por lo que habrá un riesgo de recurrencia del 25% para la enfermedad, y la pareja debe ser informada del riesgo que se presentará en cada embarazo.

CONCLUSIONES

En este caso de pseudohermafroditismo femenino, ocasionado por HAC, pudimos demostrar la importancia de los estudios de imagenología en el diagnóstico temprano de esta enfermedad.

Referencias

1. Torok D. Congenital adrenal hyperplasia. *Exp Suppl* 2019;11(1):245-260.
2. Donohoue PA, Parker KL, Migeon CJ. Congenital adrenal hyperplasia. In: *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, (Eds) McGraw Hill Inc. 8a Ed. New York. 2001, Chap 159: pp 4077-4116.
3. El-Maouche D, Arlt W, Merke DP. Congenital adrenal hyperplasia *Lancet* 2017;390(10108):2194-2210.
4. Krone N, Braun A, Roscher AA, Knorr D, Schwarz HP. Predicting phenotype in steroid 21-hydroxylase deficiency? Comprehensive genotyping in 155 unrelated, well defined patients from southern Germany. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85(3):1059-65.
5. New MI: An update of congenital adrenal hyperplasia. *Ann NY Med Acad Sci* 2004;1038(1):14-43.
6. Therrell BL. Newborn screening for congenital adrenal hyperplasia. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2001;30(1):15-30.
7. Rare Disease Database. Congenital Adrenal Hyperplasia. <https://rarediseases.org/rare-diseases/congenital-adrenal-hyperplasia/> Revisado el 06 de mayo de 2022.
8. Choudhury SR. Disorders of sexual differentiation. In *Pediatric Surgery*. Springer, Singapore. 2018, pp. 355-361.
9. Trapp CM, Speiser PW, Oberfield SE. Congenital adrenal hyperplasia: an update in children. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2011;18(3):166-70.
10. Saada J, Grebille AG, Aubry MC, Rafii A, Dumez Y, Benachi A. Sonography in prenatal diagnosis of congenital adrenal hyperplasia. *Prenatal Diagnosis: Int Soc Prenatal Diag*. 2004;24(8):627-30.
11. Khattab A, Yuen T, Sun L, Yau M, Barhan A, Zaidi M, et al. Noninvasive prenatal diagnosis of congenital adrenal hyperplasia. In: *Advanced Therapies in Pediatric Endocrinology and Diabetology*, Karger Publishers, 2016, vol. 30, pp. 37-41.
12. Chavhan GB, Parra DA, Oudjhane K, Miller SF, Babyn PS, Pippi Salle FL. Imaging of ambiguous genitalia: classification and diagnostic approach. *Radiograph* 2008;28(7):1891-904.
13. Dhesi AS, McGovern PG. Diagnosis and Management of Congenital Adrenal Hyperplasia. *Topics Obstet Gynecol*. 2014;34(12):1-7.
14. White PC. Update on diagnosis and management of congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2018;25(3):178-84.

COVID-19: Revisión de la evidencia científica sobre sus manifestaciones clínicas, diagnóstico, tratamiento y prevención

COVID-19: Review of the scientific evidence about clinical manifestations, diagnosis, treatment and prevention

Martha Martínez-Salazar^{1a}, Karina Juárez-González^{2b}, José Juan Castillo-Pérez^{3c}, Salvador Vázquez-Vega^{4d}

1. Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez”, Unidad de Investigación Médica en Inmunoquímica. Ciudad de México, México.
2. Instituto Mexicano del Seguro Social, Unidad de Medicina Familiar No. 28, “Gabriel Mancera”, Medicina Familiar, Ciudad de México, México.
3. Instituto Mexicano del Seguro Social, Coordinación de Investigación en Salud, División de Evaluación de la Investigación, Ciudad de México, México.
4. Instituto Mexicano del Seguro Social. Unidad de Investigación Epidemiológica y en Servicios de Salud. Centro Médico Nacional Siglo XXI. Ciudad de México, México

^a <https://orcid.org/0000-0002-5650-596X>; ^b <https://orcid.org/0000-0002-4017-8562>;

^c <https://orcid.org/0000-0002-3725-3541>; ^d <https://orcid.org/0000-0001-7544-0906>

***Autor de correspondencia:** Salvador Vázquez-Vega

Teléfono: (55) 23139112. Correo electrónico: salvazvega@gmail.com

DOI <http://dx.doi.org/10.28960/revmeduas.2007-8013.v12.n3.009>

Recibido 08 de octubre 2021, aceptado 08 de diciembre 2021

Resumen

Nunca antes en la historia de la ciencia, se había generado tanta información en tiempo real sobre un fenómeno de salud, como con la COVID-19. La forma de evaluación, abordaje, diagnóstico, tratamiento, prevención y detección de secuelas de esta enfermedad, desde su aparición hasta la publicación de este trabajo, ha sido cambiante. Los profesionales de la salud han enfrentado uno de los mayores retos en su quehacer, sobre todo en países como el nuestro, donde los sistemas de salud muestran tantos problemas. La revisión que a continuación presentamos se elaboró a partir de la consulta de diferentes bases de datos bibliográficas: Pubmed, Medline, Scopus, Lilacs, Science direct, Scielo, Ovid y páginas oficiales de la OPS (Organización Panamericana de la Salud), y de la OMS (Organización Mundial de la Salud) para contribuir con evidencia científica sobre las manifestaciones clínicas, diagnóstico y prevención de la COVID-19, y coadyuvar en el quehacer clínico.

Palabras clave: SARS-CoV-2/COVID-19; Síntomas/signos; Respuesta inmune; Secuelas; Factores de riesgo; Vacunas; Nuevas tecnologías.

Abstract

Never before in the history of science has so much information been generated in real time on a health phenomenon as with COVID-19. The way of evaluating, approaching, diagnosing, treating, preventing and detecting the sequelae of this disease, from its appearance until the publication of this work, has been changing. Health professionals have faced one of the greatest challenges in their work, especially in countries such as ours, where health systems show so many problems. The following review was elaborated from the consultation of different bibliographic databases: Pubmed, Medline, Scopus, Lilacs, Science direct, Scielo, Ovid and official pages of PAHO (Pan American Health Organization) and WHO (World Health Organization) to contribute with scientific evidence on the clinical manifestations, diagnosis and prevention of COVID-19, and to contribute to clinical practice.

Key words: SARS-CoV-2; COVID-19; Symptoms/signs; Immune response; Sequelae; Risk factors; Vaccines; New technologies.

Definición de los términos:

IL= Interleucina, GM-CSF= Factor estimulante de colonias granulocítico-monocítico, IP-10= Proteína 10 inducible por interferón humano,

MCP-1= Proteína quimioatrayente de monocitos-1, TNF= Factor de necrosis tumoral, %SpO₂= Porcentaje de saturación de oxígeno en la sangre, PaO₂/FiO₂: índice [PaO₂/fracción

inspirada de oxígeno (FiO_2)], usado comúnmente para definir lesión pulmonar aguda y síndrome de dificultad respiratoria, PEEP= Presión positiva al final de la expiración (técnica mecánica para ventilar a un paciente inconsciente, CPAP= Presión positiva continua en la vía aérea).

Origen del SARS-CoV-2 y sus variantes

En enero del 2020, el examen de la secuenciación del genoma del agente causal de la neumonía severa que inició en Wuhan, China, dejó claro que se trataba de un nuevo coronavirus, cuyo nombre científico es SARS-CoV-2 (por sus siglas en inglés: *severe acute respiratory syndrome*) que ocasiona la afección conocida como COVID-19¹⁻³. Los análisis evolutivos demostraron su parentesco con otros virus cuyo hospedero primario son especies de murciélagos, proponiendo a estos animales como el reservorio original del SARS-CoV-2⁴. Sin embargo, hasta el momento se desconoce el mecanismo completo de la transmisión a los humanos, aunque se sugiere que las alteraciones ambientales a nivel global, han contribuido a favorecer su adaptación al hombre; en ese sentido, el virólogo australiano Edward C. Holmes, indica que el proceso de evolución de un virus, es multifactorial, por lo que no se sabe con precisión cuándo se presentarán las mutaciones que permiten su fijación en una población^{5,6}. El genoma del SARS-CoV-2 contiene, en una molécula de RNA, cerca de 30,000 pares de bases

y a medida que se replica, ocurren mutaciones. Los expertos estiman que la frecuencia de mutación para estos virus es de dos veces al mes, que comparado con otros virus, como los virus de la gripe o del VIH, es mucho menor^{7,8}. Al grupo de coronavirus con un mismo conjunto heredado de mutaciones distintivas se les llama linaje. Cuando las mutaciones en estos linajes, afectan su virulencia, letalidad, o antigenicidad, reciben el nombre de cepa o variante⁹. Desde el inicio de la pandemia, se han generado variantes del SARS-CoV-2, y la OMS ha clasificado como variantes de preocupación (VOC por sus siglas en inglés), a aquellas que presentan una o más de las siguientes características: incremento en la capacidad de transmisión, aumento en su virulencia o disminución de la eficacia de las medidas de distanciamiento social, salud pública, diagnóstico, vacunas y terapéuticas disponibles. Además, clasifica a otras variantes como variantes de interés (VOI por sus siglas en inglés), que presentan: cambios fenotípicos y que se ha identificado que causan transmisión comunitaria, múltiples casos, conglomerados de casos, o se han detectado en diversos países. Desde el primero de junio de 2021, la OMS introdujo un sistema de nombres basado en letras griegas para la identificación de las variantes (Cuadro 1)^{10,11}.

Cuadro 1. Clasificación de las variantes del SARS-CoV-2 según la OMS ¹⁰

Tabla 1. Clasificación de las variantes del SARS-CoV-2 según la OMS ¹⁰

Variantes de preocupación		
Nombre	Variante	Estatus
Alpha	B.1.1.7.	Se identificó en Gran Bretaña en diciembre de 2020. Se estima que es 50% más infecciosa y 55% más letal. Ha sido detectada en más de 110 países.
Beta	B.1.351	Surge en Sudáfrica en diciembre de 2020. Reduce la eficacia de algunas vacunas disponibles. Se ha detectado en al menos 68 países.
Gamma	P.1	Se identificó en Manaos, Brasil a finales del 2020 y tiene mutaciones similares a la variante Beta. Se ha identificado en 37 países.
Delta	B.1.617.2	Es la variante prevalente en India. Tiene la mutación de espiga L452R, entre otras. Esta variante se ha detectado en Gran Bretaña, Estados Unidos y en Israel.
Variantes de interés		
Epsilon	B.1.427, B.1.429	A principios de febrero de 2021, esta variante se encontró en la mitad de las muestras analizadas en los Ángeles California, desde entonces, disminuyó su prevalencia. Se estima que es 20% más infecciosa. Tiene la mutación L452R
Zeta	P.2	Documentada en Brasil.
Eta	B.1.525	Fue identificada en Nueva York en diciembre de 2020, tiene algunas mutaciones semejantes a la variante Alpha.
Theta	P.3	Detectada por primera vez en Filipinas.
Iota	B.1.526	Difundida en Nueva York. Una versión presenta la mutación E484K, y otra la mutación S477N.
Kappa	B.1.617.1	Prevalente en India. Presenta la mutación de espiga L452R, entre otras.

Respuesta inmune contra el SARS-CoV-2

La infección por el virus SARS-CoV-2, puede provocar un síndrome respiratorio severo agudo, una respuesta hiper-inflamatoria carac-

terística, daño vascular, microangiopatía, angiogénesis y trombosis diseminada. El sistema inmune desempeña un papel muy importante en el combate contra la infección por este virus ^{9,12}. Una vez que el virus infecta las células del huésped, se une al receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2), localizado predominantemente en las células epiteliales alveolares tipo II de los pulmones ^{13,14}, en células del tejido cardíaco, células del epitelio intestinal, en el endotelio vascular, en células renales y en células hematopoyéticas (incluidos monocitos, macrófagos y células dendríticas) ¹³. Una vez dentro de las células, el virus toma el control de la maquinaria celular y se multiplica, induciendo una respuesta inmune local, con activación de macrófagos y monocitos para responder a la infección. En la mayoría de los casos la respuesta inmune que sigue a la infección viral cede, y los pacientes se recuperan. Sin embargo, en los casos severos, la respuesta inmune se torna disfuncional, con infiltración masiva de células inflamatorias y niveles elevados y persistentes de citoquinas y quimiocinas como: IL-1beta, IL-2, IL-6, IL-7, IL-10, GM-CSF, IP-10, MCP-1 y TNF-alfa. Lo anterior promueve el desarrollo de inmunopatología severa denominada “tormenta de citoquinas” que a su vez desencadena múltiples consecuencias, como; edema pulmonar profuso, síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) y falla multiorgánica ^{14,15}. La detección de anticuerpos anti SARS-CoV-2, del tipo IgM puede observarse a partir del 4° día

posterior a la infección y su concentración incrementa progresivamente hasta alcanzar un pico máximo alrededor del 20° día y decae posteriormente. La detección de anticuerpos tipo IgG ocurre desde el 7° día y alcanza su nivel más alto aproximadamente el día 25° manteniéndose niveles altos después de 4 semanas del inicio de la infección. Sin embargo, la producción de anticuerpos está estrechamente relacionada con el grado de severidad de la infección, y algunos trabajos han reportado que los individuos que presentaron formas más severas de la infección tuvieron una respuesta de IgG más robusta que los individuos con formas leves de la enfermedad e inclusive se han reportado casos de individuos analizados que fueron seronegativos para anticuerpos IgG, principalmente aquellos que fueron clínicamente asintomáticos. También se ha reportado que los anticuerpos neutralizantes detectados para SARS-CoV-2 empiezan a disminuir entre los 2 y 3 meses después de la infección ¹⁶.

Síntomas de la COVID-19

El espectro clínico de los pacientes con COVID-19, es amplio y variable. Algunos pacientes pueden permanecer asintomáticos o presentar síntomas leves, mientras que otros cursan con neumonía e incluso pueden llegar a la muerte. De acuerdo con un meta-análisis realizado en pacientes captados en atención primaria y servicios ambulatorios, a la fecha se describen

hasta 84 signos y síntomas que pueden ser clasificados en seis categorías diferentes: síntomas del tracto respiratorio superior, del tracto respiratorio inferior, síntomas sistémicos, gastrointestinales, cardiovasculares y olfatorios. El análisis estadístico de los síntomas demostró que entre los 14 síntomas más frecuentes (Cuadro 2), la sensibilidad es baja, mientras que la especificidad es alta, por lo que la presencia o ausencia de ellos, no descarta o confirma la enfermedad ¹⁷.

Cuadro 2. Sensibilidad y especificidad de 14 signos y/o síntomas más frecuentes de la COVID-19

Tabla 2. Sensibilidad y especificidad de 14 signos y/o síntomas más frecuentes de la COVID-19 ¹⁸

Signo y/o síntoma	Sensibilidad		Signo y/o síntoma	Especificidad	
	%	IC _{95%}		%	IC _{95%}
Tos	67.4	59.8 - 74.1	Náusea o vómito	95.3	92.0 - 97.3
Fiebre	53.8	35.0 - 71.7	Dolor torácico	94.6	88.6 - 97.6
Anosmia o ageusia	41.0	27.0 - 56.6	Anosmia	93.4	88.3 - 96.4
Fatiga	36.4	22.1 - 53.6	Ageusia	91.4	81.3 - 96.4
Anosmia	28.0	17.7 - 41.3	Anosmia-ageusia	90.5	81.2 - 95.4
Mialgias	26.6	15.3 - 42.2	Mialgias	83.1	70.6 - 90.9
Disnea	24.9	16.6 - 35.5	Producción de esputo	83.1	57.9 - 93.2
Ageusia	24.8	12.4 - 43.5	Diarrea	81.3	57.9 - 93.2
Cefalea	21.9	9.2 - 43.5	Cefalea	80.1	60.2 - 91.4
Faringodinia	21.2	13.5 - 31.6	Disnea	77.1	66.8 - 84.8
Producción de esputo	18.9	8.1 - 38.1	Fatiga	74.7	63.6 - 83.3
Diarrea	11.6	7.6 - 17.4	Faringodinia	69.5	58.1 - 78.9
Náusea o vómito	5.4	2.4 - 11.5	Fiebre	67.4	53.3 - 78.9
Dolor torácico	4.7	2.5 - 8.9	Tos	35.0	28.7 - 41.9

Los valores de sensibilidad y especificidad se presentan en orden ascendente a descendente.

Pruebas diagnósticas de SARS-CoV-2

Hasta el momento, la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) es la prueba considerada como “estándar de oro”, la cual se fundamenta

en la identificación del RNA viral mediante la acción de la transcriptasa inversa, y amplificación de ácidos nucleicos, que convierten al RNA viral en un cDNA (DNA complementario) ¹⁸. Las muestras deben ser recolectadas de la vía nasofaríngea u orofaríngea; en pacientes graves es aceptable recolectar muestras de vías respiratorias bajas, esputo y aspirado endotraqueal o lavado broncoalveolar ¹⁹. La PCR tiene su máxima sensibilidad en los primeros siete días desde el inicio de los síntomas, y a partir de la segunda semana la sensibilidad baja pues la carga viral disminuye. Se ha estimado que su sensibilidad es de 85% a 90% y cuenta con una especificidad del 100%. Es importante señalar que la metodología para la detección del SARS-CoV-2, se desarrolló previamente para la detección de los coronavirus SARS-CoV y el causante del síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV). Por último, se debe valorar que un resultado negativo no excluye la infección. Del mismo modo, un resultado positivo no implica que exista replicación viral o capacidad de infección, pues la prueba puede detectar fragmentos de material genético no funcional. Se recomienda considerar la utilidad de la detección viral teniendo en cuenta el contexto clínico ^{8,20}.

Las pruebas de detección de antígenos específicos (Ag), consisten en la detección de proteínas virales del SARS-CoV-2, como la proteína N y las subunidades de la proteína S. Del mismo modo, las muestras utilizadas proceden de los

exudados nasofaríngeos, orofaríngeos o de esputo, y el estudio debe realizarse en los primeros cinco a siete días del inicio de los síntomas, tiempo en el que se presenta la mayor tasa de replicación viral. Se considera que estas pruebas tienen una sensibilidad del 95% y la especificidad oscila entre 95% a 99%, representando una alternativa importante en la detección masiva de personas infectadas ²¹.

Los anticuerpos (Ac) IgM/A e IgG contra antígenos específicos del SARS-CoV-2, pueden ser detectados en muestras de sangre, plasma o suero mediante inmunoensayo enzimático (ELISA), por quimioluminiscencia (CLIA, ECLIA) o de flujo lateral (LFIA). Las pruebas que detectan los anticuerpos específicos de uno o varios isotipos, contra la proteína N o S del virus, son útiles en el seguimiento de la respuesta inmunológica de individuos que ya han sido infectados por este virus, pues permiten identificar a pacientes que cursaron con infección reciente sintomática, a partir de las semanas tres y cuatro ²². Es importante mencionar que hasta el momento no se conoce con certeza la duración de la presencia de anticuerpos. Este tipo de pruebas tienen una sensibilidad de más del 90% a partir de la 3ª semana de la infección, y una especificidad variable que puede ir del 90% al 99%. También existen pruebas rápidas para la detección de anticuerpos, aunque su sensibilidad y especificidad pueden ser menores ²³. Debido al mayor riesgo de resultados fal-

sos negativos, las pruebas de detección de antígenos y de detección de anticuerpos, se consideran como complemento de las pruebas de RT-PCR, específicamente en los casos que hayan transcurrido más de 10 días después de la aparición de los síntomas, en la evaluación de infecciones anteriores y/o en la definición de las respuestas humorales ²¹. Al mes de septiembre del 2021, se disponía ya de más de 240 pruebas diagnósticas para la COVID-19, con nivel de autorización de uso de emergencia. Es importante señalar que todas las pruebas novedosas necesitan definir valores de corte útiles en la práctica clínica ^{8,23,24}.

Gravedad de la COVID-19

La OMS, con base en indicadores clínicos elaboró las definiciones de gravedad de la COVID-19, y han agrupado a este padecimiento en: 1) Enfermedad leve: Pacientes sintomáticos que se ajustan a la definición de caso de COVID-19 (fiebre, tos, cefalea o dificultad respiratoria), pero que no presentan neumonía vírica, ni hipoxia. 2) Enfermedad moderada: Adolescentes o adultos con signos clínicos de neumonía (fiebre, tos, disnea, taquipnea), pero sin signos de neumonía grave, en particular $SpO_2 \geq 90\%$ con aire ambiente. 3) Enfermedad grave: Adolescentes o adultos con signos clínicos de neumonía, más alguno de los siguientes: frecuencia respiratoria > 30 inspiraciones/min; disnea grave o $SpO_2 < 90\%$ en aire ambiente. 4) Enfermedad crítica:

Inició en la semana siguiente a una lesión clínica conocida (por ejemplo, neumonía), con aparición de nuevos síntomas respiratorios o empeoramiento de los existentes. En esta fase se pueden presentar complicaciones que pueden llevar a la muerte del paciente, por ejemplo: a) Síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) definido en adultos, por oxigenación deficiente, que puede ser leve: $200 \text{ mmHg} < PaO_2/FiO_2 \leq 300 \text{ mmHg}$ (con PEEP o CPAP $\geq 5 \text{ cmH}_2\text{O}$), SDRA moderado: $100 \text{ mmHg} < PaO_2/FiO_2 \leq 200 \text{ mmHg}$ (con PEEP $\geq 5 \text{ cmH}_2\text{O}$), y SDRA grave: $PaO_2/FiO_2 \leq 100 \text{ mmHg}$ (con PEEP $\geq 5 \text{ cmH}_2\text{O}$). b) Choque séptico, que provoca disfunción orgánica aguda y potencialmente mortal, causada por una desregulación de la respuesta inmune del huésped a la infección. Los signos de disfunción orgánica son: alteración del estado mental (delirio, confusión), disnea o taquipnea, SpO_2 baja, oliguria, taquicardia, pulso débil, extremidades frías o hipotensión arterial, piel jaspeada, datos de coagulopatía en las pruebas de laboratorio, trombocitopenia, acidosis, hiperlactatemia o hiperbilirrubinemia, además, los niveles de Lactato sérico pueden ser $> 2 \text{ mmol/l}$ e hipotensión persistente que, pese a la reposición de la volemia, necesita vasopresores para mantener una TA media $\geq 65 \text{ mm Hg}$. c) Trombosis aguda: Tromboembolia pulmonar, síndrome coronario agudo, y accidente cerebrovascular agudo ^{25,26}.

Factores pronósticos en la COVID-19

Se han descrito diversos factores de riesgo para la progresión de la enfermedad de leve a grave y de la enfermedad grave al riesgo de muerte. Los factores de riesgo para progresión a enfermedad grave, se resumen en la Figura 1 ²⁷. Mientras que los factores descritos para riesgo de mortalidad por el SARS-CoV-2, se resumen en la Figura 2 ^{27,28}.

Figura 1. Factores pronósticos para progresión a enfermedad grave por SARS-CoV-2

(OR e IC _{95%}) (Modificado de <https://ssrn.com/abstract=3627285>) ²⁷

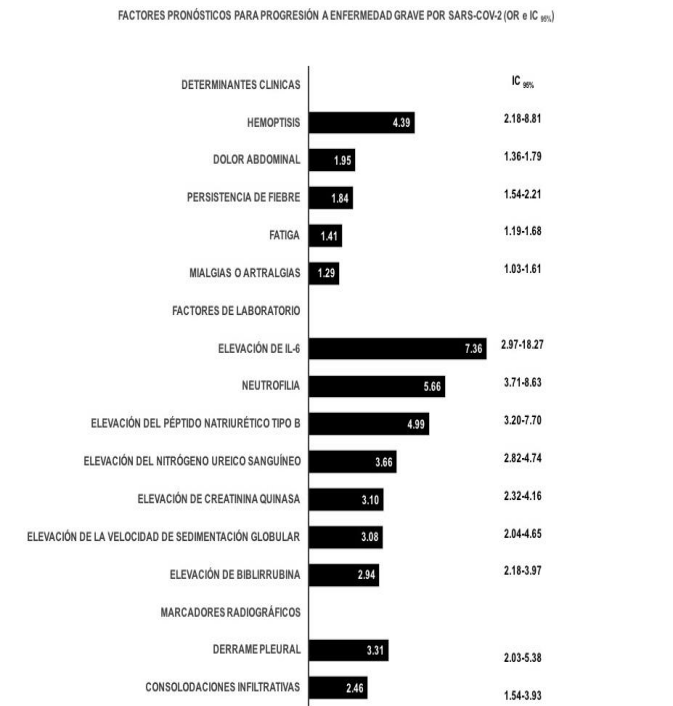
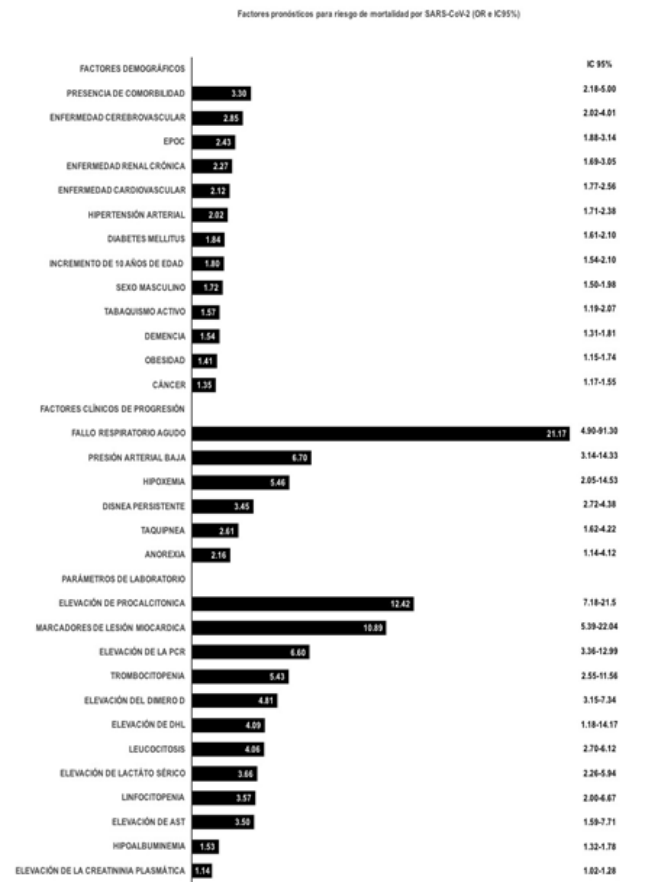


Figura 2. Factores pronósticos de muerte por la infección de SARS-CoV-2

(OR e IC _{95%}) (Modificado de <https://ssrn.com/abstract=3627285>) ²⁷



Mucormicosis (hongo negro) y COVID-19

La mucormicosis es una infección oportunista ocasionada por hongos ambientales saprófitos que pertenecen al sub-phylum *Mucormycotina*, orden *Mucorales*. Es una infección potencialmente mortal que afecta a individuos que presentan inmunocompromiso, como en pacientes con diabetes mellitus, neoplasias hematológicas o con tratamiento inmunosupresor. La mucormicosis provoca la necrosis de los tejidos,

principalmente de la mucosa nasal, senos paranasales y órbita, así como del sistema nervioso central, pulmón y tracto gastrointestinal, entre otros ²⁹.

La co-infección mucormicosis y Covid-19, es favorecida por el ambiente hipóxico generado en pacientes con cuadros graves o críticos, los altos niveles séricos de ferritina y de glucosa, así como la baja actividad fagocítica de los leucocitos secundaria a la propia infección viral y a los esteroides usados en su tratamiento. Es importante mencionar que la mucormicosis también se presenta en pacientes recuperados de Covid-19 (44% de los pacientes reportados en una serie de India, durante un periodo de tres meses después de la recuperación) ³⁰. Las presentaciones clínicas de la mucormicosis pueden ser: rino-orbital (la más frecuente 62%), rino-orbitocerebral (23.5%), pulmonar, cutánea, gastrointestinal y diseminada. Los síntomas y signos iniciales son: pérdida de visión, dolor orbitario o facial, edema periocular o facial, ptosis y secreción nasal. En la evolución de la enfermedad pueden presentarse otros síntomas asociados al sitio de afectación como: la parálisis de pares craneales, hipoestesia regional, disminución o pérdida de la visión, entre otros. La diseminación de las hifas es por vía hematógena, lo que ocasiona en casos graves trombosis vascular, que de forma frecuente se presenta en el seno cavernoso. El diagnóstico se puede realizar por imagen, en cuyo caso el estudio de elección es

mediante resonancia magnética (RM) con contraste. En los pacientes en los que no se pueda usar la RM, la tomografía computada con contraste o sin él (en pacientes en los que no se pueda emplear el medio de contraste) es el estudio a utilizar. El diagnóstico rápido puede realizarse con microscopía directa utilizando preparaciones húmedas de KOH. Es necesaria la realización de cultivo para la identificación del género, la especie y la susceptibilidad a los antifúngicos. El tratamiento en general es el desbridamiento quirúrgico y el uso de antimicóticos. La anfotericina B es el fármaco de elección, la forma liposomal de la anfotericina B, el posaconazol y el isavuconazol, son alternativas de tratamiento efectivas, en cuyo caso el costo es elevado ³¹.

Es importante mencionar, que aunque en nuestro país se han reportado casos aislados de mucormicosis asociada a la COVID-19, es necesario tener el conocimiento para su identificación y tratamiento oportuno ³².

Embarazo y COVID-19

Desde el principio de la pandemia, la controversia sobre la mayor susceptibilidad de las mujeres embarazadas a la infección por SARS-CoV-2 no ha concluido, es decir, ¿Sí los cambios inmunológicos que se producen en el embarazo, provocan que la mujer embarazada sea más vulnerable o no, a contraer SARS-CoV-2, y si la COVID-19 sería grave o crítica? ³³. Inicialmente algunos autores argumentaron que el

embarazo podría proteger contra la “tormenta de citoquinas” de la COVID-19, debido a que los bajos niveles de TNF- α (factor alfa de necrosis tumoral) disminuyen la actividad proinflamatoria Th1 (células T cooperadoras de tipo 1). En la actualidad varios trabajos han establecido que la población embarazada no es, en general, más vulnerable a contraer el SARS-CoV-2; sin embargo, el curso clínico de la enfermedad puede ser más grave durante el embarazo, y puede producirse un rápido deterioro, especialmente después de 28 semanas. El embarazo aumenta la probabilidad de que la mujer desarrolle una enfermedad grave, hospitalización, ingreso en la unidad de cuidados intensivos (UCI), y requerimiento de ventilación mecánica. Además, tener COVID-19 grave, aumenta las probabilidades de parto prematuro y por cesárea ^{34,35}. También se ha visto que las mujeres embarazadas de países en desarrollo, tienen frecuentemente enfermedades subyacentes, como; diabetes, hipertensión y sobrepeso u obesidad, lo que incrementa el riesgo de complicaciones ³⁴. Los síntomas más comunes son la fiebre y la tos, con tasas del 32,8% y el 41,3% respectivamente, en comparación con el 77% y el 68% en la población general. La duración media de los síntomas es de aproximadamente un mes, aunque una cuarta parte de las pacientes pueden tener algunos síntomas persistentes durante más de dos meses. Los porcentajes de personas con la infección asintomática son difíciles de calcular, no obstante los Centros para

el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) dan una estimación del 40% en la población general, mientras que el rango calculado de infección asintomática en mujeres embarazadas va del 9% al 30,9%. Las mujeres embarazadas inicialmente asintomáticas, pueden presentar la COVID-19 grave y deteriorarse rápidamente ^{33,36}.

Es menos probable que las mujeres embarazadas informen de los síntomas, por que semejan los cambios fisiológicos propios del embarazo, como; disnea, fatiga, mialgia, síntomas gastrointestinales, e incluso fiebre, lo que contribuye al retraso en el diagnóstico entre la población embarazada y la primera presentación en una forma grave de la COVID-19 ³⁷. Respecto a las complicaciones en las mujeres embarazadas, estas son semejantes a las que presentan las no embarazadas. La importancia de estas complicaciones es que pueden tener impacto negativo en el binomio madre-hijo. Por otro lado, la tasa de óbitos, en mujeres embarazadas con la COVID-19 se calcula en un 0,6% hasta un 3% ³⁴. Actualmente, hay evidencia de que las mujeres que se infectan con SARS-CoV-2 durante el embarazo transfieren anticuerpos al recién nacido, ya que se han detectado anticuerpos tipo IgG específicas de SARS-CoV-2, aunque no existe evidencia consistente de que haya transmisión vertical de la enfermedad (vía placentaria). La lactancia es recomendada pues se han encontrado anticuerpos polifuncionales de tipo

IgA específicos contra SARS-CoV-2 en la leche materna ^{33,35,38}.

Población pediátrica y COVID-19

La población pediátrica, incluyendo neonatos, también es susceptible a la infección por el SARS-CoV-2, aunque se piensa que su frecuencia es menor que en el adulto. Se sabe que hasta el 90% de los pacientes pediátricos cursan con una enfermedad asintomática, y sólo el 1% evolucionará a una enfermedad severa o crítica, en cuyo caso está asociado a la presencia de comorbilidades ^{37,39}. La fuente de contagio de forma principal es en el domicilio y del mismo modo que en el paciente adulto, la presentación clínica es variable. En la población pediátrica, la enfermedad se ha clasificado en: 1) Enfermedad leve: pacientes sintomáticos que cumplen con la definición de caso para COVID-19 sin evidencia de neumonía viral hipoxia o sepsis. 2) Enfermedad moderada: datos clínicos de neumonía no severa. 3) Enfermedad severa: datos clínicos de neumonía (tos, dificultad para respirar), más uno de los siguientes: cianosis central, saturación de oxígeno menor de 90%, dificultad respiratoria, quejido, uso de músculos accesorios, taquipnea, apneas intermitentes. Se han descrito algunos datos de alarma: intolerancia a la vía oral, deshidratación, alteración en el estado de conciencia, somnolencia, letargo, y crisis convulsivas. 4) Enfermedad crítica: se clasifican en este apartado

aquellos pacientes pediátricos que requieren ingresar a unidades de cuidados intensivos por: insuficiencia respiratoria que requiere ventilación mecánica, síndrome de dificultad respiratoria aguda, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica e insuficiencia orgánica múltiple ²⁵.

El síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico asociado a Covid 19, lo presentan aquéllos que cursan con una enfermedad crítica, y comparte características parecidas a otros procesos inflamatorios pediátricos, como: enfermedad de Kawasaki, síndrome de choque tóxico (estreptococo y estafilococo), sepsis bacteriana y síndrome de activación de macrófagos. Éste cuadro denominado síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico, suele manifestarse con un cuadro de dolor abdominal intenso, fiebre persistente, elevada y de difícil control, además de concentraciones altas de marcadores de inflamación ⁴⁰.

Los criterios de la OMS para el diagnóstico del síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico son: niños y adolescentes menores de 19 años con fiebre de más de tres días de duración, más dos de los siguientes síntomas; exantema, conjuntivitis bilateral, alteraciones mucocutáneas (oral, pies y manos), hipotensión o choque, alteraciones gastrointestinales (diarrea, vómito o dolor); datos de disfunción miocárdica, pericarditis, valvulitis, alteraciones coronarias o elevación de troponina, péptido natriurético cerebral, evidencia de coagulopatía (trombocitopenia, dímero D elevado), elevación de reactantes de

fase aguda (proteína C reactiva, VSG y procalcitonina), sin otra causa infecciosa que lo explique ³⁸.

Secuelas de la COVID-19

A la fecha no existe consenso para determinar a partir de cuanto tiempo posterior al periodo agudo de la enfermedad se considera una secuela por la enfermedad. Diversos estudios han demostrado que el 80% (IC_{95%} 65 - 92) de los pacientes que cursaron con COVID-19, en un periodo de 14 a 110 días posteriores a la infección, presentan síntomas a largo plazo, y las manifestaciones clínicas más comunes son: fatiga 58% (IC_{95%} 42 - 73), cefalea 44% (IC_{95%} 13 - 78), trastornos de atención 27% (IC_{95%} 19 - 36), pérdida de cabello 25% (IC_{95%} 17 - 34) y disnea 24% (IC_{95%} 14 - 36). Se han descrito hasta 55 manifestaciones clínicas a largo plazo. Otros incluyen síntomas pulmonares (tos, dolor torácico, apnea del sueño y fibrosis pulmonar), cardiovasculares (arritmias, miocarditis), neurológicas (demencia, depresión, ansiedad, trastorno de atención, trastornos obsesivo-compulsivos) y otros inespecíficos como acúfenos y sudoración nocturna ^{41,42}. Respecto a la fatiga, que es la secuela más frecuente, los pacientes que se recuperan de la COVID-19, han reportado que pueden sentir dicha fatiga hasta por 100 días, y puede ser desde el inicio de la enfermedad. Mientras que en aquellos pacientes que cursaron con síndrome de distrés respirato-

rio por COVID-19, la fatiga puede ser manifestada hasta un año después de la recuperación del cuadro agudo. Dentro de los hallazgos por estudios de gabinete, la persistencia de anomalías en la radiografía de tórax o tomografía computarizada ocurre en 34% (IC_{95%} 27 - 42), mientras que en los estudios de laboratorio, persiste la elevación del dímero D en 20% (IC_{95%} 6 - 39), elevación del propéptido natriurético cerebral N-terminal 11% (IC_{95%} 6 - 17), proteína C reactiva 8% (IC_{95%} 5 - 12) y ferritina sérica 8% (IC_{95%} 4 - 14) ^{41,42}. Es importante mencionar que, aquellos pacientes que cursaron con cuadros graves o críticos de la COVID, pueden presentar, lo que se ha nombrado de forma reciente, síndrome post-sepsis y síndrome post-UCI, con un deterioro importante en la calidad de vida y un riesgo asociado mayor de muerte. Estos síndromes corresponden a una compensación inmunológica del estado hiperinflamatorio agudo ocasionado por la infección del SARS CoV-2, que se caracterizan por una disminución de la respuesta inflamatoria sistémica, ocasionando inclusive una inmunosupresión, en consecuencia estos pacientes son propensos a infecciones bacterianas, fúngicas y virales. Además, los pacientes recuperados de SDRA, tienen un mayor riesgo de presentar fibrosis, por el aumento en la activación del factor de crecimiento transformante beta (TGF-β), citoquina con efecto pro-fibrótico, y la proliferación de fibroblastos en el tejido intersticial de los órganos afectados (pulmón, corazón,

cerebro, entre otros). Sin embargo, aún se requieren más estudios al respecto para determinar la duración, tiempo de recuperación y el impacto a largo plazo, en la salud de los pacientes que presentan estas manifestaciones ⁴³.

Tratamiento farmacológico de la COVID-19 en México

Al día de hoy, aún no hay tratamiento farmacológico específico contra el SARS-CoV-2. En diversas investigaciones clínicas, durante el período de emergencia por el brote de COVID-19 se probaron un sin número de tratamientos, con base principalmente en características patológicas y las distintas fases clínicas de la COVID-19. Los fármacos empleados incluyeron: antivirales, retrovirales, inhibidores de la inflamación, fármacos antirreumáticos, heparinas de bajo peso molecular, plasma e inmunoglobulinas hiperinmunes ⁴⁴.

Recientemente las autoridades sanitarias de las diversas instituciones de salud pública de nuestro país, elaboraron y publicaron la “Guía clínica para el tratamiento de la COVID-19 en México”, en la que se indica la aplicación de tratamiento sintomático para la forma leve de la enfermedad y el uso de medicamentos para las formas moderadas y graves de la COVID-19, como: heparina no fraccionada/enoxaparina, dexametasona u otros corticosteroides, remdesivir y tocilizumab. Cabe señalar que estos son los fármacos que se prescriben en las unidades médicas del Instituto Mexicano del Seguro Social. En la

misma guía se especifican los medicamentos que no deben usarse, como: azitromicina, dióxido de cloro, ciclosporina, factor de transferencia, hidroxiclороquina, lopinavir/ritonavir y oseltamivir, porque no han mostrado ningún beneficio en el combate contra la COVID-19. Finalmente se enlistan los medicamentos que sólo pueden emplearse para estudios de investigación ⁴⁵.

Vacunas contra SARS-CoV-2

El desarrollo de la inmunidad artificial es quizá la estrategia de control a la que la mayor parte de la población mundial apostó para el control de la COVID-19. Es por ello que, desde el comienzo de la pandemia, los gobiernos de algunos de los países principalmente del primer mundo, iniciaron una carrera sin precedentes en el desarrollo de una vacuna que pudiera ser aplicada de forma masiva. Vale la pena señalar que un cuestionamiento persistente, acerca de la protección conferida por las diferentes vacunas es; si son capaces de proteger contra todas las variantes de preocupación, principalmente contra la variante delta, la cual se ha descrito que es 60% más contagiosa que las precedentes. La mayoría de las compañías que elaboran las vacunas, afirman que una vez que se ha cubierto su esquema de aplicación, protegen contra todas las variantes. Las vacunas aplicadas son altamente efectivas para prevenir enfermedades graves y muertes, pero no son 100% eficaces para evitar la infección o reinfección, no

obstante, tienen un importante nivel de protección contra la forma grave de la enfermedad y contra un desenlace fatal. Actualmente se evalúa la posibilidad de una tercera dosis en ciertas

vacunas ⁴⁶. La Cuadro 3 resume la información sobre las vacunas disponibles en la actualidad y que se aplican en México ^{47,48}.

Cuadro 3. Resumen de las vacunas emergentes contra SARS-CoV-2 aplicadas en México

Tabla 3. Resumen de las vacunas emergentes contra SARS-CoV-2 aplicadas México

VACUNA	FABRICANTE	TIPO DE VACUNA	ANTÍGENO	DOSIFICACIÓN	EFICACIA GENERAL	APROBACIÓN ACTUAL
mRNA-1273	Moderna (US)	mRNA	Proteína espiga (S) completa con sustituciones en la prolina	2 Dosis separadas por 28 días	92.1% 14 días después de la primera dosis (95%CI, 68.8%-99.1%); 94.1% 14 días después de la 2ª dosis (95% CI, 89.3%-96.8%)	EUA: US, EU, Canada y UK
BNT162b2	Pfizer-BioNTech (US)	mRNA	Proteína espiga (S) completa con sustituciones en la prolina	2 Dosis separadas por 21 días	52% después de la 1ª dosis (95%CI, 29.5%-68.4%); 94.6% 7 días después de la 2ª dosis (95% CI, 89.9%-97.3%)	EUA: US, EU, Canada y UK
CVnCoV	CureVac/Glaxo SmithKline (Alemania)	mRNA	Prefusión estabilizada de la proteína S completa del virus SARS-CoV-2	2 Dosis separadas por 28 días	Ensayos de Fase 3 en curso	
Gam-COVID-Vac (Sputnik V)	Gamaleya National Research Center for Epidemiology and Microbiology (Rusia)	Vector viral	Glicoproteína S completa del SARS-CoV-2 acarreada por vectores adenovirales	2 Dosis (primero rAd26; segundo,rAd5) separadas por 21 días	87.6% 14 días después de la primera dosis (95%CI, 81.1%-91.8%); 91.1% 7 días después de la 2ª dosis (95% CI, 83.8%-95.1%)	EUA: Rusia, Bielorrusia, Argentina, Serbia, UAE, Algeria, Palestina y Egipto
Ad26.CoV2.5	Janssen/Johnson & Johnson (US)	Vector viral	Recombinante no replicante en humanos del Adenovirus serotipo 26 que codifica la proteína S completa estabilizada del SARS.CoV-2	1 Dosis	72% en US; 66% en Latinoamérica; 57% en Sudáfrica a los 28 d	EUA: US, EU, y Canada
ChAdOx1 (AZS1222)	AstraZeneca/Oxford (UK)	Vector viral	Vector Adenoviral de replicación deficiente de chimpancé con la proteína S del SARS-CoV-2	2 Dosis separadas por 28 días (Intervalos estudiados > 12 sem)	64.1% después de la 1ª dosis (95% CI, 50.5%-73.9%); 70.4% 14 días después de la 2ª dosis (95% CI, 54.8%-80.6%)	EUA: WHO/Covax, UK, India y México
Cansino**	Cansino Biologics	Vector viral	Ad-5 nCov no replicante que porta el gen de la proteína S del SARS-CoV-2	1 sola dosis	68.83% 14 días después de la aplicación y 65.28% 28 días después	China
CoronaVac	Sinovac Biotech (China)	Virus inactivado	Cepa CNO2 inactivada de SARS.Cov-2 creada de células Vero	2 Dosis separadas por 14 días	Datos de Fase 3 no publicados; eficacia reportada 14 días después de la 2ª dosis; 50.38% (leve) y 78% (leve a severo) en Brasil, 65% en Indonesia, y 91.25% en Turquía	EUA: China, Brasil, Colombia,Bolivia,Chile ,Uruguay, Turquía, Indonesia y Azerbaijan
BBIBP-CorV	Sinopharm 1/2 (China)	Virus inactivado	Cepa HBO2 inactivada de SARS.Cov-2 creada de células Vero	2 Dosis separadas por 21 días	Datos de Fase 3 no publicados; reportes no publicados de 79% y 86% de eficacia	EUA: China, UAE, Vietnam, Serbia,Perú, y Zimbawe
NVX-CoV2373	Novavax,Inc (US)	Subunidad de proteína	Recombinante completo, prefusión de la proteína S	2 Dosis	89.3 % en UK después de 2 dosis (95% CI, 75.2%-95.4%); 60% en Sudáfrica (95% CI, 19.9%-80.1%)	EUA aplicación planeada

Abreviaturas: EUA, Autorización de uso emergente; UAE, Emiratos Arabes Unidos; WHO, Organización Mundial de la Salud. *Eficacia contra enfermedad severa, la cual incluye hospitalizaciones por COVID-19, varía según la edad y el tiempo post-vacunación. **GUÍA TÉCNICA PARA LA APLICACIÓN DE LA VACUNA CANSINO CONTRA EL VIRUS SARS-CoV-2. ⁴⁷

Tabla Modificada de JAMA 2021 Apr 6;325(13):1318-1320. doi: 10.1001/jama.2021.3199 ⁴⁸

Conclusiones y perspectivas

La pandemia provocada por el SARS-CoV-2, ha afectado al ser humano en todos sus ámbitos; salud, político, sociocultural, económico, científico, entre otros. Además, ha ocurrido una inter-

acción científica sin precedentes a nivel mundial, destacando la prolífica publicación de información científica y el desarrollo de vacunas contra el SARS-CoV-2. Por otro lado, los profesionales de la salud nunca se habían enfrentado a un desafío semejante. Sin embargo,

desarrollaron en circunstancias adversas, la habilidad para incorporar estrategias, intervenciones y algoritmos conforme cambia la evidencia científica generada sobre este padecimiento.

En todo el mundo, la pandemia por SARS-CoV-2, provocó la reorganización de los sistemas de salud en todos los niveles de atención hospitalaria. Sin embargo, en los países como México, se evidenciaron los enormes rezagos e inequidades que presenta nuestro sistema de salud, como en; infraestructura, equipo médico, recursos humanos, entre otros. Además, se evidenció la elevada prevalencia de comorbilidades, como; hipertensión, obesidad, diabetes y enfermedades cardiovasculares, así como su impacto en muchos de los desenlaces fatales de nuestra población. Este panorama debería de llevar a los tomadores de decisiones a evaluar el costo beneficio de acciones dirigidas a la promoción de la salud y prevención de padecimientos crónico degenerativos de manera inmediata. Por otro lado, las vacunas han dado la falsa idea de un control de la pandemia y de la posibilidad de lograr la inmunidad de rebaño. Nada más alejado de la realidad, pues no evitan que las personas no contraigan la infección por el SARS-CoV-2, pero sí disminuyen la probabilidad de presentar cuadros severos y desenlaces fatales. Tampoco debemos olvidar que el padecimiento es dinámico y su comportamiento podría cambiar en cualquier momento. Por otro lado, los tratamientos farmacológicos específi-

cos y/o efectivos contra la Covid-19, son absolutamente necesarios y la investigación en este campo seguramente pronto tendrá opciones eficaces para tratar esta enfermedad.

La pandemia también ha traído beneficios, por ejemplo; las telecomunicaciones ofrecieron la oportunidad de atender a pacientes a distancia con lo que se evitó el desbordamiento de los servicios de salud. También se han desarrollado áreas tecnológicas, principalmente en los países del primer mundo, como es la robótica, con la creación de robots capaces de detectar sintomatología asociada a la COVID-19, entre otras funciones. Los beneficios de estas tecnologías, se espera sean aplicados en el resto del mundo. Es posible que una de las principales enseñanzas que nos está dejando esta pandemia, es que debemos concientizarnos que esta zoonosis nos llevará, además de promover la salud de la humanidad, a buscar un equilibrio con la naturaleza. Finalmente, esperamos que la información de este manuscrito sea útil en su práctica clínica.

Conflicto de intereses: Los autores declaran que no existen conflictos de intereses

Agradecimientos: A todo el personal médico, paramédico y administrativo de la UMF-28, UMAE de Especialidades y de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Referencias

1. Wu F, Zhao S, Yu B, Chen Y-M, Wang W, Song Z-G, et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature* [Internet]. 2020 Mar;579(7798):265–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41586-020-2008-3>
2. Zhou P, Yang X-L, Wang X-G, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* [Internet]. 2020 Mar;579(7798):270–3. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7>
3. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med* [Internet]. 2020 Feb 20;382(8):727–33. Available from: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2001017>
4. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet* [Internet]. 2020 Feb 22;395(10224):565–74. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673620302518>
5. ¿Cuál es la diferencia entre brote, epidemia y pandemia? [Internet]. 2020 [cited 2021 Sep 6]. Available from: <https://gacetamedica.com/investigacion/cual-es-la-diferencia-entre-brote-epidemia-y-pandemia/>
6. Gorbalenya AE, Enjuanes L, Ziebuhr J, Snijder EJ. Nidovirales: evolving the largest RNA virus genome. *Virus Res* [Internet]. 2006 Apr;117(1):17–37. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0168170206000360>
7. Korber B, Fischer WM, Gnanakaran S, Yoon H, Theiler J, Abfalterer W, et al. Tracking Changes in SARS-CoV-2 Spike: Evidence that D614G Increases Infectivity of the COVID-19 Virus. *Cell* [Internet]. 2020 Aug 20;182(4):812–27.e19. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2020.06.043>
8. Safiabadi Tali SH, LeBlanc JJ, Sadiq Z, Oyewunmi OD, Camargo C, Nikpour B, et al. Tools and Techniques for Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2)/COVID-19 Detection. *Clin Microbiol Rev* [Internet]. 2021 Jun 16;34(3). Available from: <http://dx.doi.org/10.1128/CMR.00228-20>
9. Pohl MO, Busnadiego I, Kufner V, Glas I, Karakus U, Schmutz S, et al. SARS-CoV-2 variants reveal features critical for replication in primary human cells. *PLoS Biol* [Internet]. 2021 Mar;19(3):e3001006. Available from: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pbio.3001006>
10. Seguimiento de las variantes del SARS-CoV-2 [Internet]. [cited 2021 Sep 7]. Available from: <https://www.who.int/es/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants>
11. [No title] [Internet]. [cited 2021 Sep 7]. Available from: https://reliefweb.int/sites/reliefweb.int/files/resources/download_26.pdf
12. Schön MP, Berking C, Biedermann T, Buhl T, Erpenbeck L, Eyerich K, et al. COVID-19 and immunological regulations - from basic and translational aspects to clinical implications. *J Dtsch Dermatol Ges* [Internet]. 2020

- Aug;18(8):795–807. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/ddg.14169>
13. Sun P, Lu X, Xu C, Sun W, Pan B. Understanding of COVID-19 based on current evidence. *J Med Virol* [Internet]. 2020 Jun;92(6):548–51. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/jmv.25722>
 14. Moore JB, June CH. Cytokine release syndrome in severe COVID-19. *Science* [Internet]. 2020 May 1;368(6490):473–4. Available from: <http://dx.doi.org/10.1126/science.abb8925>
 15. Hannan MA, Rahman MA, Rahman MS, Sohag AAM, Dash R, Hossain KS, et al. Intermittent fasting, a possible priming tool for host defense against SARS-CoV-2 infection: Crosstalk among calorie restriction, autophagy and immune response. *Immunol Lett* [Internet]. 2020 Oct;226:38–45. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.imlet.2020.07.001>
 16. Oliveira DS, Medeiros NI, Gomes JAS. Immune response in COVID-19: What do we currently know? *Microb Pathog* [Internet]. 2020 Nov;148:104484. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.micpath.2020.104484>
 17. Struyf T, Deeks JJ, Dinnes J, Takwoingi Y, Davenport C, Leeflang MM, et al. Signs and symptoms to determine if a patient presenting in primary care or hospital outpatient settings has COVID-19. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2021 Feb 23;2:CD013665. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD013665.pub2>
 18. Current diagnostic approaches to detect two important betacoronaviruses: Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) and severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Pathology - Research and Practice* [Internet]. 2021 Sep 1 [cited 2021 Sep 7];225:153565. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.prp.2021.153565>
 19. Wang W, Xu Y, Gao R, Lu R, Han K, Wu G, et al. Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. *JAMA* [Internet]. 2020 May 12;323(18):1843–4. Available from: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2020.3786>
 20. Hemida MG. The next-generation coronavirus diagnostic techniques with particular emphasis on the SARS-CoV-2 [Internet]. Vol. 93, *Journal of Medical Virology*. 2021. p. 4219–41. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/jmv.26926>
 21. Langa LS, Sallent LV, Díez SR. 167-173 [10.1016/j.Fmc.2021.01.005](http://dx.doi.org/10.1016/j.Fmc.2021.01.005) Langa Laura Soldevila LS programa de Salud internacional (PROSICS) metropolitana Norte, servicio de enfermedades infecciosas, hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Sallent Iluís Valerio LV programa de Salud internacional (PROSICS) metropolitana Norte, servicio de atención primaria, Badalona, Barcelona, España. Díez sylvia Roure SR programa de Salud internacional (PROSICS) metropolitana Norte, servicio de enfermedades infecciosas, hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Spa journal article interpretación de las pruebas diagnósticas de la COVID-19. 2021 03 23. FMC - Form Médica Contin Aten Primaria [Internet]. 2021 Mar;28(3):167–73. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1134207221000220>

22. Preparedness E. Diagnostic testing for SARS-CoV-2 [Internet]. World Health Organization; 2020 [cited 2021 Sep 14]. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/diagnostic-testing-for-sars-cov-2>
23. Brümmer LE, Katzenschlager S, Gaeddert M, Erdmann C, Schmitz S, Bota M, et al. Accuracy of novel antigen rapid diagnostics for SARS-CoV-2: A living systematic review and meta-analysis. *PLoS Med* [Internet]. 2021 Aug 12 [cited 2021 Sep 7];18(8):e1003735. Available from: <https://journals.plos.org/plosmedicine/article/file?id=10.1371/journal.pmed.1003735&type=printable>
24. La Marca A, Capuzzo M, Paglia T, Roli L, Trenti T, Nelson SM. Testing for SARS-CoV-2 (COVID-19): a systematic review and clinical guide to molecular and serological in-vitro diagnostic assays. *Reprod Biomed Online* [Internet]. 2020 Sep;41(3):483–99. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rbmo.2020.06.001>
25. [No title] [Internet]. [cited 2021 Sep 7]. Available from: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/338330/WHO-2019-nCoV-Surveillance_Case_Definition-2020.2-spa.pdf?sequence=1&isAllowed=y
26. Machhi J, Herskovitz J, Senan AM, Dutta D, Nath B, Oleynikov MD, et al. The Natural History, Pathobiology, and Clinical Manifestations of SARS-CoV-2 Infections. *J Neuroimmune Pharmacol* [Internet]. 2020 Sep;15(3):359–86. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s11481-020-09944-5>
27. Izcovich A, Ragusa M, Tortosa F, Lavena Marzio MA, Agnoletti C, Bengolea A, et al. Prognostic Factors for Severity and Mortality in Patients Infected with COVID-19: A Systematic Review. 2020 Jun 11 [cited 2021 Sep 7]; Available from: <https://papers.ssrn.com/abstract=3627285>
28. Sisay T, Tolessa T. COVID-19 Pandemic: A Compressive Review on Gender, Herd Immunity, and Physiological Mechanisms. *Risk Manag Healthc Policy* [Internet]. 2020 Dec 14;13:2963–74. Available from: <http://dx.doi.org/10.2147/RMHP.S276342>
29. Las infecciones fúngicas en la pandemia de COVID-19, el caso de la mucormicosis. *Revista Argentina de Microbiología* [Internet]. 2021 Jul 1 [cited 2021 Oct 4];53(3):181–2. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ram.2021.09.001>
30. Mahalaxmi I, Jayaramayya K, Venkatesan D, Subramaniam MD, Renu K, Vijayakumar P, et al. Mucormycosis: An opportunistic pathogen during COVID-19. *Environ Res* [Internet]. 2021 Oct;201:111643. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.envres.2021.111643>
31. Sen M, Honavar SG, Bansal R, Sengupta S, Rao R, Kim U, et al. Epidemiology, clinical profile, management, and outcome of COVID-19-associated rhino-orbital-cerebral mucormycosis in 2826 patients in India - Collaborative OPAI-IJO Study on Mucormycosis in COVID-19 (COSMIC), Report 1. *Indian J Ophthalmol* [Internet]. 2021 Jul;69(7):1670–92. Available from: http://dx.doi.org/10.4103/ijo.IJO_1565_21

32. Rodríguez-Morales AJ, Mamani-García CS, Nuñez-Lupaca JN, León-Figueroa DA, Olarte-Durand M, Yrene-Cubas RA, et al. COVID-19 and mucormycosis in Latin America - An emerging concern. *Travel Med Infect Dis* [Internet]. 2021 Aug 25;44:102156. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tmaid.2021.102156>
33. Wali AA, Abd-El-Fatah SM. Prognosis and Outcomes of COVID-19 infection During Pregnancy. In: *Covid-19 Infections and Pregnancy* [Internet]. Elsevier; 2021. p. 145–65. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780323905954000030>
34. Wastnedge EAN, Reynolds RM, van Boeckel SR, Stock SJ, Denison FC, Maybin JA, et al. Pregnancy and COVID-19. *Physiol Rev* [Internet]. 2021 Jan 1;101(1):303–18. Available from: <http://dx.doi.org/10.1152/physrev.00024.2020>
35. Mirbeyk M, Saghazadeh A, Rezaei N. A systematic review of pregnant women with COVID-19 and their neonates. *Arch Gynecol Obstet* [Internet]. 2021 Jul;304(1):5–38. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s00404-021-06049-z>
36. Di Mascio D, Buca D, Berghella V, Khalil A, Rizzo G, Odibo A, et al. Counseling in maternal-fetal medicine: SARS-CoV-2 infection in pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol* [Internet]. 2021 May;57(5):687–97. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/uog.23628>
37. Novoa RH, Quintana W, Llancarí P, Urbina-Quispe K, Guevara-Ríos E, Ventura W. Maternal clinical characteristics and perinatal outcomes among pregnant women with coronavirus disease 2019. A systematic review. *Travel Med Infect Dis* [Internet]. 2021 Jan;39:101919. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tmaid.2020.101919>
38. Siebach MK, Piedimonte G, Ley SH. COVID-19 in childhood: Transmission, clinical presentation, complications and risk factors. *Pediatr Pulmonol* [Internet]. 2021 Jun;56(6):1342–56. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/ppul.25344>
39. Perikleous E, Tsalkidis A, Bush A, Paraskakis E. Coronavirus global pandemic: An overview of current findings among pediatric patients. *Pediatr Pulmonol* [Internet]. 2020 Dec;55(12):3252–67. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/ppul.25087>
40. Oliva Marin JE. COVID-19 en niñez y adolescencia. *Alerta* [Internet]. 2021 Jan 14;4(1):48–60. Available from: <https://www.lamjol.info/index.php/alerta/article/view/9780>
41. Lopez-Leon S, Wegman-Ostrosky T, Perelman C, Sepulveda R, Rebolledo PA, Cuapio A, et al. More than 50 Long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *medRxiv* [Internet]. 2021 Jan 30; Available from: <http://dx.doi.org/10.1101/2021.01.27.21250617>
42. Sharma A, Ahmad Farouk I, Lal SK. COVID-19: A Review on the Novel Coronavirus Disease Evolution, Transmission, Detection, Control and Prevention. *Viruses* [Internet].

- 2021 Jan 29;13(2). Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/v13020202>
43. Yong SJ. Long COVID or post-COVID-19 syndrome: putative pathophysiology, risk factors, and treatments. *Infect Dis* [Internet]. 2021 Oct;53(10):737–54. Available from: <http://dx.doi.org/10.1080/23744235.2021.1924397>
44. COVID-19 therapy: What weapons do we bring into battle? *Bioorg Med Chem* [Internet]. 2020 Dec 1 [cited 2021 Sep 8];28(23):115757. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bmc.2020.115757>
45. Website [Internet]. Available from: https://coronavirus.gob.mx/wp-content/uploads/2021/08/GuiaTx_COVID19_ConsensoInterinstitucional_2021.08.03
46. Pormohammad A, Zarei M, Ghorbani S, Mohammadi M, Razizadeh MH, Turner DL, et al. Efficacy and Safety of COVID-19 Vaccines: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Vaccines (Basel)* [Internet]. 2021 May 6;9(5). Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/vaccines9050467>
47. Website [Internet]. Available from: https://coronavirus.gob.mx/wp-content/uploads/2021/03/GTApp_Cansino_16Mar2021.pdf
48. Creech CB, Walker SC, Samuels RJ. SARS-CoV-2 Vaccines. *JAMA* [Internet]. 2021 Apr 6;325(13):1318–20. Available from: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2021.3199>

Leucemia mieloide crónica: Un artículo de divulgación científica

Chronic myeloid leukemia: A science communication paper

Juan Pablo Meza-Espinoza¹, Juan Ramón González-García², José Alfredo Contreras-Gutiérrez³, Verónica Judith Picos-Cárdenas⁴

1. Doctor en Genética Humana, Facultad de Medicina e Ingeniería en Sistemas Computacionales de Matamoros, Universidad Autónoma de Tamaulipas. Tamaulipas, México.
2. Doctor en Genética Humana, División de Genética, Centro de Investigación Biomédica de Occidente, Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS). Jalisco, México.
3. M en C en Ciencias de la Salud, Centro de Investigación y Docencias en Ciencias de la Salud (CIDOCS) y Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Sinaloa.
4. Doctora en Genética Humana, Laboratorio de Genética, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Sinaloa; Servicio de Medicina Genética, Hospital General de Culiacán, Servicios de Salud de Sinaloa; Núcleo Académico Básico del Programa de Posgrado de la Facultad de Ciencias de la Nutrición y Gastronomía, Universidad Autónoma de Sinaloa. Sinaloa, México.

***Autor de correspondencia:** Dra. Verónica Judith Picos-Cárdenas

Laboratorio de Genética, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Sinaloa, Culiacán, Sin., México.

Tel. 6677538801. Fax. 6677538802. e-mail: veronicapicos@uas.edu.mx

DOI <http://dx.doi.org/10.28960/revmeduas.2007-8013.v12.n3.010>

Recibido 14 de septiembre 2021, aceptado 13 de mayo 2022

Resumen

La leucemia mieloide crónica (LMC) es una enfermedad de la sangre caracterizada por aumento de leucocitos y del tamaño del bazo. Su origen ha sido asociado con exposición a radiación ionizante. En más del 90% de los pacientes se encuentra una translocación cromosómica, la t(9;22)(q34;q11), conocida también como cromosoma Filadelfia, misma que da lugar a la formación del gen híbrido *BCR/ABL1*, el cual genera una proteína híbrida que tiene la capacidad de transformar a las células afectadas y producir la leucemia. El tratamiento de vanguardia se basa principalmente en fármacos específicos que contrarrestan la actividad de la proteína híbrida de *BCR/ABL1*, con los que se obtienen excelentes resultados. Sin embargo, es común encontrar pacientes con recaídas, por lo que es fundamental el seguimiento constante de la enfermedad a través de estudios citogenéticos y moleculares.

Palabras clave: LMC, t(9;22)(q34;q11), Ph, transcrito *BCR/ABL1*, remisión molecular.

Abstract

Chronic myeloid leukemia (CML) is a blood disease characterized by leukocytosis and splenomegaly. Its origin has been associated with exposure to ionizing radiation, and more than 90% of patients are carriers of the t(9;22)(q34;q11) translocation, known also as Philadelphia chromosome, which leads to the formation of the *BCR/ABL1* hybrid gene, that has the capacity to transform the affected cells and produce leukemia. Treatment is mainly based on specific drugs against *BCR/ABL1* protein, with which excellent results are obtained. However, it is common to find patients with relapses, so constant monitoring of the disease by means of cytogenetic and molecular studies is essential.

Key words: CML, t(9;22)(q34;q11), Ph, *BCR/ABL1* transcript, molecular remission.

INTRODUCCIÓN

Leucemia mieloide crónica

Definición

La leucemia mieloide crónica (LMC) es un trastorno hematológico mieloproliferativo que se origina a partir de una célula madre transformada de la médula ósea. Se caracteriza por una proliferación excesiva de leucocitos (leucocitosis)

con acumulación de células mieloides y sus precursores, lo que ocasiona anemia, aumento anormal de plaquetas (trombocitosis) y del tamaño del bazo (esplenomegalia). Presenta una evolución trifásica: etapa inicial o crónica, relativamente benigna, con duración media de 5 a 7 años, relativamente fácil de controlar, pero si la enfermedad no es tratada de manera oportuna progresa a una fase de inestabilidad, conocida

como aceleración y, posteriormente, a una transformación terminal, llamada crisis blástica.^{1,2}

Manifestaciones clínicas

Las complicaciones más comunes de la LMC son fatiga, pérdida de peso, poca tolerancia al esfuerzo, malestar general, anorexia, saciedad temprana, dolor abdominal, esplenomegalia (50-60% de los pacientes), crecimiento del hígado (hepatomegalia, 10-20% de los pacientes), palidez y sudores nocturnos. Entre los hallazgos hematológicos, se detectan cuentas de leucocitos de al menos 25,000/mm², pero es común encontrar más de 100,000/mm²; morfológicamente, se pueden observar blastos (células inmaduras), granulocitos en todas las etapas de desarrollo, aumento de basófilos y trombocitosis, leve reticulocitosis, anemia y eritrocitos alterados en tamaño y forma.^{1,2,3}

Etapas de la enfermedad

Fase crónica: Tiene una duración aproximada de 5 a 7 años. Se caracteriza por leucocitosis, fatiga, malestar general, falta de apetito, pérdida de peso, anemia y esplenomegalia.¹ Se puede encontrar hasta un 10% de blastos en sangre periférica. Más del 90% de los pacientes que cumplen los criterios clínicos y de laboratorio para el diagnóstico de LMC presenta una anomalía cromosómica, inicialmente llamada cromosoma Filadelfia (Ph), que corresponde a la translocación t(9;22).²

Fase acelerada: Se le llama así a la etapa de evolución de la enfermedad en la que el paciente muestra una aceleración mieloproliferativa y, como consecuencia, aumenta aún más en sangre periférica la leucocitosis, los basófilos (>20%) y los blastos (10-19%). Los signos y síntomas son más intensos, incluyen trombocitosis (o trombocitopenia: disminución anormal de plaquetas) y aumento de la esplenomegalia.^{1,2} El 30% de los pacientes presentan otras alteraciones cromosómicas además del cromosoma Ph.⁴ Esta etapa dura pocos meses.

Crisis blástica: Es propiamente la etapa terminal de la leucemia, por lo cual su duración es de unas semanas, en ésta, se exacerban los signos y síntomas de la enfermedad, se encuentran >20% de blastos en sangre periférica. Se presenta fiebre, hemorragias e infiltración de blastos a tejidos extramedulares, como el SNC.^{1,2} Esta etapa se caracteriza por gran inestabilidad genómica, por lo que del 60 a 80% de los pacientes presenta múltiples anomalías cromosómicas.⁵

Epidemiología

La incidencia anual de LMC varía desde 0.4/100,000 habitantes en algunos países no occidentales hasta 1.75/100,000 en Estados Unidos de América (EUA);⁶ esta enfermedad predomina ligeramente en varones y representa el 15% de todos los casos nuevos de leucemia en EUA.⁷ Además, la prevalencia de la LMC se ha estimado en 10-12/100,000 habitantes, con

un aumento constante debido a la mejoría en el tratamiento y en la supervivencia de estos pacientes.⁸ Aunque la enfermedad se presenta en niños y adolescentes, menos del 10% de los casos ocurre en pacientes de 1 a 20 años y representa sólo el 3% de los casos de leucemia en niños.² La supervivencia global a 5 años es del 85% para pacientes diagnosticados en fase crónica. La supervivencia relativa es de aproximadamente 90% en pacientes de 75 a 80 años de edad. Por lo tanto, en países donde los inhibidores de tirosina cinasa (TKI, del inglés *tyrosine kinase inhibitor*) están disponibles, la mayoría de los pacientes con LMC tienen una esperanza de vida cercana a la de la población normal.⁸ En EUA la tasa de mortalidad es menor a 0.3/100,000 habitantes por año.⁶ En México, la LMC corresponde aproximadamente al 10% de todas las leucemias, la edad promedio al diagnóstico es de 45.8 años y alrededor de 57.8% de afectados son varones;⁹ esta frecuencia es muy similar a la reportada en EUA, la cual corresponde al 56.5%.¹⁰ En México, la tasa de mortalidad por LMC en el año 2004, fue reportada en 3/100,000 habitantes.¹¹

Etiología

No se conoce con exactitud la causa de la LMC; sin embargo, se sabe que gente expuesta a grandes dosis de radiación ionizante tiene mayor riesgo de padecer la enfermedad, tal es el caso de la población japonesa, expuesta a la ra-

diación de las explosiones de las bombas atómicas¹² y de pacientes que han sido tratados con radiaciones para diferentes trastornos, como linfoma no Hodgkin,¹³ cáncer testicular¹⁴ y hemorragias del útero.¹⁵ También se ha documentado que la exposición al benceno aumenta el riesgo de padecer LMC.¹⁶

Fisiopatología

La LMC es originada por una alteración cromosómica conocida como translocación entre el cromosoma 9 y el cromosoma 22, t(9;22)(q34;q11), (Figura 1A), este arreglo cromosómico da como resultado la formación de un gen híbrido, producto de la unión del gen *BCR*, ubicado en el cromosoma 22, y del gen *ABL1*, localizado en el cromosoma 9.^{1,2} El gen *ABL1* se expresa en todas las células del cuerpo y produce una enzima de 145 kilodaltones (kDa) con actividad de tirosina cinasa, por lo que cataliza reacciones de fosforilación, lo cual es importante para regular diversas funciones celulares, particularmente, el ciclo celular.¹⁷ El gen *BCR* también se expresa en todas las células y produce una proteína de 160 kDa que tiene actividad de serina/treonina cinasa,^{1,2} y de esta manera, activa diversas proteínas importantes en la proliferación celular, tales como NF- κ B, PDGF, RAS, RAF-1, ERK1/2 y ELK1.¹⁸ El gen híbrido *BCR/ABL1* se localiza en el cromosoma derivativo 22, también conocido como cromosoma Filadelfia (Ph) (Figura 1B-D). Una

vez que este gen híbrido es transcrito, se traduce en la proteína BCR/ABL1, la cual tiene mayor actividad tirosina cinasa que la proteína normal de ABL1, por lo que adquiere la capacidad de autofosforilarse y mantenerse activa de manera permanente, lo que le confiere el potencial de transformar a las células afectadas y activar diversas vías de señalización mitogénica, que originan una proliferación celular descontrolada.¹⁸

Figura 1. Alteración cromosómica de la leucemia mieloide crónica

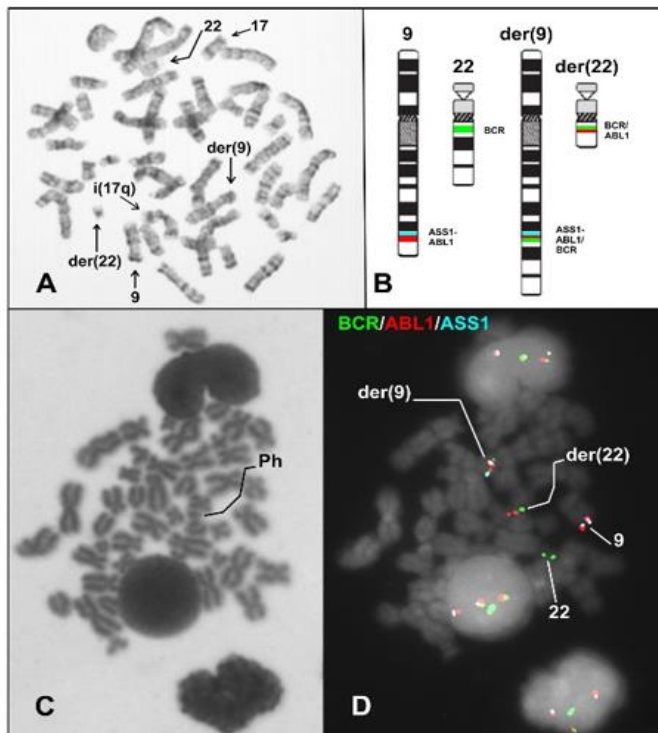


Figura 1. A. Metafase con bandas G donde se muestra la t(9;22); obsérvese el der(22) y el der(9). Además, se puede observar una anomalía adicional, el isocromosoma i(17q). Las flechas señalan los cromosomas involucrados, tanto los normales como los alterados. B. Diagrama que muestra la ubicación de los genes *ABL1* y *BCR*, la translocación entre el cromosoma 9 y 22 y la formación del gen híbrido. C. Metafase con tinción de Giemsa donde se muestra el cromosoma Ph o der(22). D. La misma metafase de C estudiada por FISH con sondas específicas para los genes y marcadas con fluorescencia, donde se puede observar la fusión de los genes *BCR* y *ABL1*. Obsérvese cómo en el der(22) se detectan ambos genes (*BCR* en verde y *ABL1* en rojo), en el der(9) se observa el conjunto de señales verde-roja-aqua, mientras que, en los cromosomas 9 y 22 normales únicamente se detecta una señal roja unida a una señal aqua (*ABL1/ASS1*) y una señal verde (*BCR*), respectivamente. También se observa que los tres núcleos presentan el mismo patrón de señales que la metafase.

Gen *BCR/ABL1*

En general, se han descrito tres regiones de agrupamiento de puntos de ruptura en el gen *BCR*: mayor (M-bcr), menor (m-bcr) y micro (μ -bcr).¹⁸ En la mayoría de los pacientes con LMC, los puntos de ruptura ocurren en la región M-bcr, que abarca aproximadamente 5.8 kilobases (kb) entre los exones e13 y e15 (antes llamados b2-b4).¹⁹ La región m-bcr se localiza en un área de 54.4 kb entre los exones e2' y e2, mientras que la μ -bcr ocurre en el exón e19,¹⁸ (Figura 2A). Por su parte, los puntos de ruptura en el gen *ABL1* se distribuyen a lo largo de una región de >300 kb del extremo 5', pudiendo ocurrir antes del primer exón alternativo Ib, entre los exones Ib y Ia, o bien, después del exón Ia, (Figura 2B). Sin embargo, independientemente del punto de ruptura, siempre resultan en la fusión del exón 2 (a2).^{18,19} Así, los genes y transcritos híbridos dependen de la localización del punto de ruptura el gen *BCR*. Las rupturas en la región M-bcr generan transcritos e13a2 y e14a2 (anteriormente conocidos como b2a2 y b3a2, respectivamente); el transcrito e14a2 es 75 bases más grande que el transcrito e13a2, pero ambos codifican una proteína de 210 kDa.²⁰ Las rupturas en la región m-bcr generan un transcrito e1a2 que se traduce en una proteína de 190 kDa, la cual es más frecuente en leucemia linfoblástica aguda.²¹ y las rupturas en la región μ -bcr dan lugar al transcrito e19a2 (Figura 2C), que codifica una proteína de 230 kDa y se encuentra en casos de LMC con maduración neutrofílica y/o

trombocitosis.²² Ocasionalmente, se han descrito otros transcritos híbridos, tales como b2a3, b3a3, e1a3, e6a2 y e2a2.¹⁸

Figura 2. Diagrama que muestra los genes BCR y ABL1

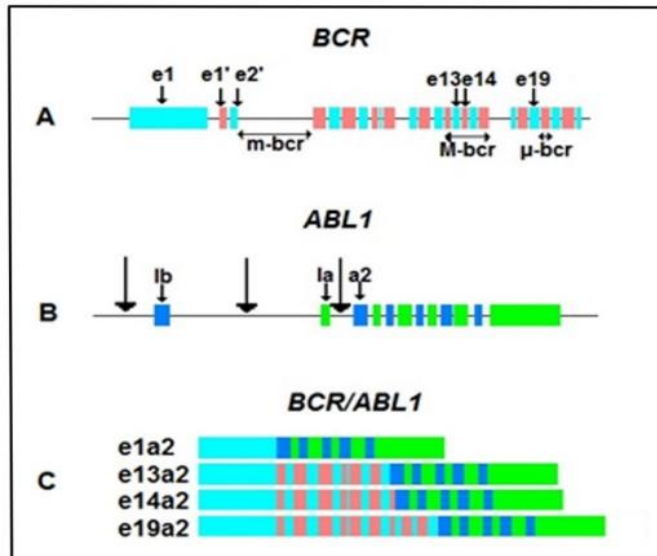


Figura 2. Diagrama que muestra los genes *BCR* y *ABL1*. **A.** Regiones donde ocurren las rupturas del gen *BCR* (m-bcr, M-bcr y μ-bcr). **B.** Puntos de ruptura del gen *ABL1*. **C.** Transcritos híbridos producidos por los genes fusionados de los distintos puntos de ruptura.

Por lo general, los pacientes con LMC presentan cualquiera de los transcritos e13a2 o e14a2; sin embargo, en el 5% de los casos se encuentran ambos.²³ En un estudio realizado en 93 pacientes con LMC del occidente de México, la frecuencia de estos transcritos fue de 48% para e14a2, 40% para e13a2 y en el 12% de los pacientes se detectaron ambos transcritos.²⁴ Cualquiera de los transcritos híbridos produce una enzima con actividad de tirosina cinasa aumentada, que activa una serie de procesos, también conocidos como vías de señalización, que afectan el equilibrio del ciclo celular y dan a las células transformadas ventajas de crecimiento y proliferación, ya que disminuye la adherencia

celular, se altera el control de la proliferación celular y se inhibe la muerte normal de las células (con incremento de su tiempo de vida), lo que conduce al proceso neoplásico.¹⁸ Resulta de gran importancia pronóstica la determinación del tipo de transcrito híbrido BCR/ABL1 en cada paciente con LMC, ya que, se ha documentado que los pacientes que expresan el transcrito e13a2 tienen una respuesta molecular más lenta y, a largo plazo, resultados terapéuticos más pobres que los pacientes que expresan el transcrito e14a2. Sin embargo, los pacientes con el transcrito e14a2 tienen más probabilidad de presentar trombocitosis.²⁵

Evolución clonal

La gran mayoría de los pacientes con LMC (más del 90%) presentan la translocación cromosómica t(9;22)(q34;q11), la cual, sin duda, es el marcador citogenético de la enfermedad en fase crónica. Sin embargo, durante la evolución de la enfermedad, ya sea en fase acelerada o crisis blástica, se presentan anomalías cromosómicas adicionales (ACA), entre las que se encuentran principalmente trisomía del cromosoma 8, un segundo cromosoma Ph, isocromosoma i(17q10), trisomía 19, trisomía 21 y pérdida del cromosoma Y.⁵ En un estudio en pacientes mexicanos realizado antes del inicio de la terapia, las ACA que se encontraron con mayor frecuencia fueron un tanto diferentes en fre-

cuencia con las reportadas en otras poblaciones; estas fueron tetraploidías, trisomía 8, inversión inv(3)(q21q26), cromosoma Ph adicional e isocromosoma i(17q). Estas diferencias pudieran indicarnos que el patrón de evolución de la enfermedad está relacionado con influencias medioambientales y del componente genético de cada población.²⁶

Las ACA también varían de acuerdo al tratamiento que se administra a los pacientes. En este sentido, cabe mencionar que algunos medicamentos utilizados anteriormente en el tratamiento de la LMC y que en la actualidad están en desuso, se asocian con la aparición de ACA específicas. Así, la trisomía 8 es más frecuente en pacientes tratados con busulfán que en quienes recibieron hidroxiurea; mientras que las ACA que se observan después de tratamiento con interferón- α (IFN- α) o trasplante de médula ósea (TMO) no son comunes, parecen aleatorias y ocasionalmente transitorias.⁵ Las ACA tienen implicaciones pronósticas importantes, por ejemplo; el i(17q), las anomalías de 3q26.2 y las aberraciones complejas, se han asociado con resultados desfavorables, mientras que la presencia de un cromosoma Ph adicional, la trisomía 8, la pérdida del cromosoma Y, y la delección intersticial en el der(9), no tienen un impacto significativo en el pronóstico de pacientes bajo terapia con TKIs.²⁷

Diagnóstico citogenético y molecular

Si el paciente reúne los criterios clínicos y hematológicos de LMC, se debe realizar un cariotipo en médula ósea para ratificar el diagnóstico, el cual será confirmatorio si se encuentra la translocación t(9;22)(q34;q11) (Figura 1A). En caso de no detectar esta anomalía o que la cantidad y calidad de las células metafásicas no sean apropiadas para obtener un análisis confiable del cariotipo, se recomienda un estudio de hibridación *in situ* fluorescente (FISH, del inglés *Fluorescence in situ hybridization*), el cual se basa en la unión de sondas específicas de los genes *BCR* y *ABL1* marcadas con una molécula fluorescente (Figura 1D) y es útil para diagnosticar la fusión *BCR/ABL1* en pacientes con diagnóstico clínico de LMC y negativos para la t(9;22).²⁸ Otra técnica que se utiliza para el diagnóstico de la LMC es la RT-PCR (Reacción en cadena de la polimerasa con transcripción reversa, del inglés *Reverse transcription polymerase chain reaction*), la cual es una técnica muy sensible y específica, que se basa en la amplificación de ADN complementario (obtenido a partir del ARN mensajero), con la que se puede analizar la presencia de los transcritos híbridos *BCR/ABL1* en muestras de sangre.²⁹ El método de RT-PCR puede ser cualitativo o cuantitativo (este último: qRT-PCR) el primero sólo proporciona información sobre la presencia de transcritos, por lo que puede ser de utilidad para el diagnóstico inicial; el segundo evalúa la cantidad de los transcritos y se usa en pacientes en

remisión, ya que es ideal para la detección de enfermedad residual.³⁰

Tratamiento

La meta del tratamiento siempre es lograr que el paciente obtenga no sólo la mejoría clínica, además de la remisión hematológica, sino que es vital la remisión citogenética y molecular (Cuadro 1), lo que aumenta la posibilidad de que se logre un estado de enfermedad libre de tratamiento, para lo cual es muy importante vigilar la remisión molecular del paciente a mediano y largo plazo.^{31,32} En la actualidad, se recomienda que el tratamiento de primera línea sea con un TKI; no obstante, en pacientes sintomáticos en fase crónica con recuentos elevados de leucocitos o plaquetas, puede administrarse hidroxiurea mientras se confirma citogenética o molecularmente el diagnóstico de LMC.³¹ A continuación, se muestran recomendaciones para el diagnóstico y seguimiento de pacientes con LMC.^{31,32}

- Examen físico, con atención especial al tamaño del bazo.
- Citometría hemática completa.
- Aspirado de médula ósea para examen citológico y citogenético.
- Cariotipo de médula ósea para detección de la t(9;22).
- FISH en casos negativos para la t(9;22) o en aquellos casos que simplemente se quiera confirmar o descartar la fusión *BCR/ABL1*.
- qRT-PCR para la cuantificación de los transcritos de *BCR/ABL1*.

- Análisis de mutaciones en *BCR/ABL1* cuando hay resistencia al tratamiento de TKI.

Cuadro 1. Tipos de remisión durante el tratamiento de la LMC

Remisión	Parcial	Mayor	Completa
Hematológica	Persistencia de leucocitosis y de blastos	Leucocitos levemente aumentados	Normalización de la citometría*
Citogenética	36% a 95% de células Ph+	<36% de células Ph+	0% de células Ph+
Molecular	<i>BCR/ABL1</i> >0.1%	<i>BCR/ABL1</i> ≤0.01%	<i>BCR/ABL1</i> (-)

*Leucocitos <10,000/mm³, plaquetas <450,000/mm³, basófilos <5% y ausencia de blastos.

Antes de la introducción de los TKIs, el IFNα era el tratamiento de elección para el control de esta enfermedad, y el TMO era la única opción de curación. Sin embargo, el mayor obstáculo que enfrenta el TMO es la enfermedad injerto contra huésped, que consiste en una complicación multisistémica potencialmente mortal que puede ocurrir después de un TMO. Esta complicación se puede presentar en dos formas: aguda y crónica; la primera, aparece de dos a seis semanas después del trasplante y afecta aproximadamente al 39% de los pacientes que reciben trasplantes de donadores completamente histocompatibles (HLA idéntico) y hasta en 59% de los trasplantes de donadores no emparentados;³³ la segunda, se presenta del 30% al 80% de los pacientes que sobreviven seis meses o más después del trasplante y es la principal causa de muertes que ocurren después de dos años del trasplante, aún sin haber recaída.³⁴ El factor principal que influye en la

efectividad de un TMO es la fase de la enfermedad al momento de la intervención, así como si se realiza dentro del primer año, lo que mejora las probabilidades de una mayor supervivencia.³⁵ Además, los pacientes más jóvenes tienen mejores resultados. Generalmente, los pacientes en fases avanzadas (acelerada y blástica) no responden bien; aun así, el TMO sigue siendo el tratamiento de elección para pacientes en fases avanzadas de la enfermedad.³⁶

Los TKIs, cuyo blanco terapéutico es la proteína BCR/ABL1, han mostrado buena eficacia en el tratamiento de la LMC, ya que se logran altas

tasas de remisión citogenética, y la supervivencia a ocho años es del 87%.³⁷ Entre los TKIs utilizados se encuentran el imatinib, dasatinib, nilotinib, bosutinib y ponatinib, con los cuales ha tenido buena respuesta molecular y supervivencia a largo plazo^{31,38} (Cuadro 2). Generalmente, el imatinib es el fármaco de primera elección, pero si el paciente muestra resistencia (no logra una respuesta hematológica y citogenética adecuada) o intolerancia, entonces se administra dasatinib, nilotinib, bosutinib o ponatinib, o se valoran otras estrategias de terapia, como la administración de IFN-α en combinación con algún TKI³⁹ o el TMO.

Cuadro 2. TKIs utilizados en el tratamiento de la LMC

Fármaco	Dosis	RMT	RMM	SV5	SV10
Imatinib	400 mg/día	60-80%	60-80% a 5 años	90-95%	82-85%
Dasatinib	100 mg/día	84%	76% a 5 años	95%	-
Nilotinib	300 mg/12 h	-	77% a 5 años	94%	88%
Bosutinib	500 mg/día	75%	47% a un año		
Ponatinib	45 mg/día	Se usa sólo en pacientes que tienen la mutación Thr315Ile o en quienes el tratamiento con dos TKIs no mostró eficacia.			

RMT: Respuesta molecular temprana (3-6 meses). RMM: Respuesta molecular mayor. SV5: Supervivencia a 5 años. SV10: Supervivencia a 10 años.³¹

Mutaciones en los dominios de la proteína BCR/ABL1

Actualmente, para el tratamiento de primera línea se utiliza un TKI como el imatinib, el cual es el más utilizado. Sin embargo, en algunas ocasiones se desarrolla una resistencia al tratamiento, manifestada como una pobre respuesta hematológica y/o citogenética, y un regreso a

las principales características clínicas de la enfermedad. Se ha observado que dicha resistencia está relacionada con la adquisición de mutaciones en el gen híbrido *BCR/ABL1*, las cuales modifican el sitio de unión del TKI a la proteína híbrida e impiden el efecto inhibitorio del fármaco sobre la proteína. De lo anterior, se desprende que un análisis de mutaciones del

gen *BCR/ABL1* es necesario cuando hay resistencia al tratamiento de TKI. Tales análisis también proporcionan información muy importante para la elección del TKI ideal para contrarrestar la resistencia. En pacientes con la mutación Thr315Ile, resistentes a la mayoría de los TKIs, el único tratamiento que ha mostrado mejoría es el ponatinib.⁴⁰ Otras mutaciones, aunque no confieren una resistencia completa, influyen en la intensidad de la respuesta. Por ejemplo, Glu255Lys/Val es relativamente resistente a nilotinib, mientras que Phe317Lys/Ile es resistente a dasatinib. Asimismo, es rara la RCC en pacientes con la mutación Glu255Val/Lys tratados con nilotinib y en pacientes con la mutación Phe317Lys/Ile tratados con dasatinib. El diagnóstico de resistencia a imatinib tiene importantes implicaciones pronósticas y no debe tomarse a la ligera. La resistencia a cualquier medicamento obliga a reevaluar las opciones terapéuticas de TKIs disponibles^{31,32} (Cuadro 3).

Cuadro 3. TKIs recomendados para mutaciones en *BCR/ABL1* que causan resistencia

Mutación	Fármaco recomendado
Phe317Leu/Val/Ile/Cys Thr315Ala	Nilotinib, bosutinib o ponatinib
Val299Leu	Nilotinib o ponatinib
Tyr253His Glu255Val/Lys	Dasatinib o ponatinib
Phe359Val/Ile/Cys	Ponatinib
Thr315Ile	Ponatinib

Abreviaturas. Phe: fenilalanina; Leu: leucina; Val: valina; Ile: Isoleucina; Cys: cisteína; Thr: Treonina; Ala: Alanina; Tyr: tiro-sina; His: histidina; Glu: ácido glutámico; Lys: lisina.

Vigilancia de la enfermedad

La citometría hemática debe realizarse semanalmente hasta que se establezca el número de células. Una vez que se alcanza la remisión hematológica completa (RHC), el seguimiento continúa con el cariotipo de médula ósea, FISH y/o estudios de qRT-PCR, para valorar la respuesta citogenética y molecular. Una RCC se asocia con mayor supervivencia a largo plazo.⁴¹ Además, el cariotipo en médula ósea es importante para analizar la existencia de ACA y detectar de manera oportuna la evolución de la enfermedad. Se recomienda a los 6, 12 y 18 meses, o hasta que se haya alcanzado la RCC. Hay una serie de recomendaciones de metas terapéuticas ampliamente aceptadas por la comunidad científica para determinar si el tratamiento con imatinib está dando resultados. Estas recomendaciones clasifican las respuestas en óptimas, parciales y fallidas³² (Cuadro 4).

Cuadro 4. Interpretación de la respuesta terapéutica según los distintos tipos de remisión.

Tiempo	Res- puesta óptima	Respuesta parcial	Falla del Tx
Remisión hematológica			
3 meses	RHC	RHP	NR
6 meses	RHC	RHP	NR
Remisión citogenética			
3 meses	NA	NA	NA
6 meses	RCM	RCP	NR o Pérdida de RCM
12 me- ses	RCC	RCP	NR o Pérdida de RCC

RHC: Respuesta hematológica completa. RHP: Respuesta hematológica parcial. RCM: Respuesta citogenética mayor. RCP: Respuesta citogenética parcial. RCC: Respuesta citogenética completa. NA: No aplica. NR: No respuesta.

Una falla implica que no se logró la remisión esperada para el tiempo de tratamiento indicado, por lo que se recomienda un cambio de estrategia terapéutica.

Una respuesta óptima implica que el paciente obtiene buenos resultados con imatinib. En caso de una respuesta parcial, se puede continuar con el imatinib, pero es probable que sea necesario realizar ajustes. Una RHC indica que el paciente ha logrado normalizar y mantener estable las células de la sangre. Una respuesta hematológica parcial (RHP) indica que el paciente aún persiste con un número incrementado de células. La respuesta citogenética mayor (RCM) equivale <36% de células Ph+; la respuesta citogenética parcial (RCP) indica que persisten de 36% a 95% de células Ph+. Sin embargo, cabe mencionar que el determinar con exactitud el grado de respuesta citogenética se complica por diversos factores, entre los que destacan el obtener un número suficiente de metafases para el análisis, la calidad de las mismas y el arduo trabajo que implica analizar al menos 100 metafases por cada paciente.

En este sentido, cobra importancia el uso de la FISH, mediante la cual se pueden analizar más de 500 metafases en poco tiempo y así proporcionar más información sobre la respuesta citogenética.

Por otra parte, los estudios de qRT-PCR son muy importantes para analizar la respuesta mo-

lecular, la cual se evalúa, según la Escala Internacional, como la relación entre los transcritos de *BCR/ABL1* y los transcritos de *ABL1* (gen control), y se expresa como porcentaje de *BCR/ABL1* en una escala logarítmica [$(BCR-ABL1/ABL1) \times 100$], donde 1%, 0.1%, 0.01%, 0.0032% y 0.001% corresponden a una disminución de 2, 3, 4, 4.5 y 5 logaritmos, respectivamente, por debajo de la línea de base estandarizada de referencia que se utilizó en el *International Randomized Study of Interferon and STI571* (IRIS).

Un nivel de transcritos *BCR/ABL1* $\leq 1\%$ equivale a una RCC. Un nivel de *BCR/ABL1* $\leq 0.1\%$ se define como RMM o MR3. Un nivel de *BCR/ABL1* $\leq 0.01\%$ o una enfermedad indetectable en el ADN complementario con >10,000 transcritos de *ABL1* se define como MR4. Un nivel de transcritos *BCR/ABL1* $\leq 0.0032\%$ o enfermedad indetectable en el ADN complementario con >32,000 transcritos de *ABL1* se define como MR4.5.

No obstante, es preferible el uso del término “leucemia molecularmente indetectable” que el de “respuesta molecular completa”.³¹

El cuadro 5 muestra respuestas a imatinib según el porcentaje de *BCR/ABL1*.

Cuadro 5. Interpretación de la respuesta a imatinib según el porcentaje de transcritos *BCR/ABL1*.

Tiempo	*Res- puesta óptima	*Alerta	*Falla
3 meses	≤10%	>10%	Si persiste >10% durante 1-3 meses
6 meses	≤1%	>1-10%	>10%
12 meses	≤0.1%	>0.1-1%	>1%
En cualquier tiempo	≤0.01%	>0.1-1%	>1%, mutaciones de resistencia, alto riesgo de ACA

*Valores de corte a diferentes tiempos de tratamiento. Para considerar que un paciente alcanzó la enfermedad libre de tratamiento, la respuesta óptima en cualquier momento debe ser *BCR/ABL1* ≤0.01%. Se debe considerar un cambio en el tratamiento si después de 36 a 48 meses no se alcanza la RMM. NA: No aplica. ACA: Anormalidades cromosómicas adicionales.

Actualidad y perspectivas de la LMC en nuestro país

En general, en nuestro país, la incidencia de LMC no está completamente documentada, ya que no existe un programa nacional que registre la ocurrencia de esta enfermedad,⁴² y, aunado a que algunos pacientes no son diagnosticados, se desconoce realmente la prevalencia de personas afectadas. Por otra parte, por ser México un país en vías de desarrollo, el sistema nacional de salud carece de la infraestructura y equipamiento necesario para realizar el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de los pacientes con LMC en la mayor parte del territorio nacional. Si acaso, las principales ciudades del país son las que cuentan con laboratorios institucionales especializados para hacer el diagnóstico citogenético y molecular en estos pacientes, pero sin

que existan recursos económicos ni de infraestructura suficientes, tampoco personal capacitado para realizar de manera sistemática este tipo de análisis. Y, aunque existen laboratorios privados, el precio de sus servicios es elevado y muy difícil de ser cubierto por la mayoría de los pacientes. Además, los medicamentos son costosos y deben ser utilizados sistemáticamente a largo plazo, por lo que no todos los pacientes tienen acceso al tratamiento, y menos aquéllos que no están adscritos a alguna institución de salud pública. Y qué decir acerca de los tratamientos de última generación, los cuales son utilizados en los países del primer mundo; en México sigue siendo el imatinib el único TKI disponible para el tratamiento de la LMC, independientemente del estadio de la enfermedad, o de si se observa resistencia o intolerancia al fármaco. Incluso, el análisis de mutaciones de la proteína de *BCR/ABL1*, indispensable para la elección del esquema de tratamiento en pacientes con resistencia a TKIs de primera o segunda línea, ha sido pobre, y sólo escasos estudios en un programa de “uso compasivo” han sido realizados.⁴² Por todo lo anterior, es evidente que se requieren cambios importantes sobre el abordaje de la LMC en nuestro país, ya que sólo así se logrará una mayor proporción de pacientes con enfermedad libre de tratamiento y supervivencia a largo plazo.

Conclusiones

No hay duda que desde la introducción de los TKI para el tratamiento de la LMC, en el año 2001, se incrementó la supervivencia de los pacientes. Antes de ese tiempo, esta enfermedad era prácticamente incurable y los pacientes tenían, en general, una esperanza de vida corta; la tasa de supervivencia a 10 años era sólo del 20%; el imatinib aumentó esta tasa hasta 80%-90%.^{6,43} En la actualidad, se considera que la mayoría de los pacientes con LMC pueden llevar una vida prácticamente normal si se les administra esta terapia. Así, el objetivo del tratamiento ha pasado de prolongar la supervivencia a mantener la calidad de vida de los pacientes.¹ Sin embargo, aunque con la terapia de los TKIs se logran RCC y RMM, en muchos de esos casos persisten células leucémicas residuales, por lo que es de suma importancia el seguimiento de ellos para evitar recaídas. Aquí, los estudios citogenéticos y los análisis de qRT-PCR son de suma importancia para este fin. Por otra parte, no debemos olvidar que del 10 al 15% de los individuos tratados llegan a ser resistentes a los TKIs disponibles,³¹ por consiguiente, sigue siendo un reto lograr que todos los pacientes alcancen una enfermedad libre de tratamiento a largo plazo.

Referencias

1. Apperley JF. Chronic myeloid leukaemia. *The Lancet* 2015;385(9976):1447-59.
2. Liesveld JL, Lichtman MA. Chronic myelogenous leukemia and related disorders In: Williams hematology. Kaushansky K, Lichtman MA, Prchal JT, Levi MM, Press OW, Burns LJ, Caligiuri MA, (Eds.) McGraw Hill Inc. 9th Ed. New York. 2016: pp 1437-1490.
3. Jabbour E, Kantarjian H. Chronic myeloid leukemia: 2020 update on diagnosis, therapy and monitoring. *Am J Hematol* 2020;95(6):691-709.
4. Cortés J, O'Dwyer ME. Clonal evolution in chronic myelogenous leukemia. *Hematol Oncol Clin North Am* 2004;18(3):671-84.
5. Johansson B, Fioretos T, Mitelman F. Cytogenetic and molecular genetic evolution of chronic myeloid leukemia. *Acta Haematol* 2002;107(2):76-94.
6. Hoglund M, Sandin F, Simonsson B. Epidemiology of chronic myeloid leukaemia: an update. *Ann Hematol* 2015;94(Suppl 2):S241-7.
7. Huang XL, Cortes J, Kantarjian H. Estimations of the increasing prevalence and plateau prevalence of chronic myeloid leukemia in the era of tyrosine kinase inhibitor therapy. *Cancer* 2012;118(12):3123-7.
8. Chihara D, Ito H, Matsuda T, Katanoda K, Shibata A, Saika K, et al. Decreasing trend in mortality of chronic myelogenous leukemia patients after introduction of imatinib in Japan and the U.S. *Oncologist* 2012;17(12):1547-50.
9. Santoyo-Sánchez A, Ramos-Peñafiel CO, Saavedra-González A, González-Almanza L, Martínez-Tovar A, Olarte-Carrillo I, et al. Frecuencias de edad y género de pacientes

- con leucemia observada en dos centros de referencia del Valle de México. *Gac Med Mex* 2016;152(2):208-12.
10. Seigel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer Statistics 2021. *CA Cancer J Clin* 2021;71(1):7-33.
11. Dávila-Rodríguez MI, Cerda-Flores RM, Leal-Garza CH, Arana-Trejo RM, Báez-de la Fuente E, Cortés-Gutiérrez EI. Alteraciones cromosómicas secundarias en pacientes con leucemia mieloide crónica, en un hospital de referencia del noreste de México. *Gac Med Mex* 2004;140(6):589-92.
12. Tanaka K, Takechi M, Hong J, Shigeta C, Oguma N, Kamada N, et al. 9;22 translocation and bcr rearrangements in chronic myelocytic leukemia patients among atomic bomb survivors. *J Radiat Res* 1989;30(4):352-8.
13. Ritch PS, Anderson T, Hanson GA, Pisciotta AV. Chronic granulocytic leukemia following radiation therapy for Hodgkin's disease. *Cancer* 1982;52(3):462-4.
14. Iurlo A, Foa P, Maiolo AT, Polli EE. Chronic myelogenous leukemia following radiation therapy for testicular seminoma. *Blur* 1989;59(6):503-4.
15. Inskip PD, Monson RR, Wagoner JK, Stovall M, Davis FG, Kleinerman RA, et al. Leukemia following radiotherapy for uterine bleeding. *Radiat Res* 1990; 122(2):107-19.
16. Rohrbacher M, Hasford J. Epidemiology and etiology of chronic myeloid leukemia. In: Neoplastic diseases of the blood. Wiernik PH, Dutcher JP, Gertz MA, (Eds.) Springer, 6th Ed. New York, volume 1, 2018: pp 9-17.
17. Sawyers CL, McLaughlin J, Goga A, Havlik M, Witte O. The nuclear tyrosine kinase c-ABL negatively regulates cell growth. *Cell* 1994;77(1):121-31.
18. Deininger MWN, Goldman JM, Melo JV. The molecular biology of chronic myeloid leukemia. *Blood*. 2000;96(10):3343-56.
19. Melo JV. 2 BCR-ABL gene variants. *Baillieres Clin Haematol* 1997;10(2):203-22.
20. Shtivelman E, Lifshitz B, Gale RP, Roe BA, Canaani E. Alternative splicing of RNAs transcribed from the human abl gene and from the bcr-abl fused gene. *Cell* 1986;47(2):277-84.
21. Ohsaka A, Shiina S, Kobayashi M, Kudo H, Kawaguchi R. Philadelphia chromosome positive chronic myeloid leukemia expressing p190(BCR/ABL). *Intern Med* 2002;41(12):1183-7.
22. Pane F, Frigeri F, Sindona M, Luciano L, Ferrara F, Cimino R, et al. Neutrophilic chronic myeloid leukemia: a distinct disease with a specific molecular marker (BCR/ABL with C3/A2 junction). *Blood* 1996;88(7):2410-4.
23. Faderl S, Talpaz M, Estrov Z, O'Brien S, Kurzrock R, Kantarjian HM. The biology of chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 1999;341(3):164-72.
24. Meza Espinoza JP, Gutiérrez Angulo M, Vázquez Cárdenas A, Delgado Lamas JL, Esparza Flores MA, González García JR. Prevalence of the BCR/ABL1 transcripts in Mexican patients with chronic myelogenous leukemia. *Rev Invest Clin* 2007;59(5):338-41.

25. Hanfstein B, Lauseker M, Hehlmann R, Saussele S, Erben P, Dietz C, et al. Distinct characteristics of e13a2 versus e14a2 BCR-ABL1 driven chronic myeloid leukemia under first-line therapy with imatinib. *Haematologica* 2014;99(9):1441-7.
26. Meza Espinoza JP, Picos Cárdenas VJ, Gutiérrez Angulo M, González García JR. Secondary chromosomal changes in 34 Philadelphia-chromosome-positive chronic myelocytic leukemia patients from Mexican West. *Cancer Genet Cytogenet* 2004;148(2):166-9.
27. Alhuraiji A, Kantarjian H, Boddur P, Ravandi F, Borthakur G, DiNardo C, et al. Prognostic significance of additional chromosomal abnormalities at the time of diagnosis in patients with chronic myeloid leukemia treated with frontline tyrosine kinase inhibitors. *Am J Hematol* 2018;93(1):84-90.
28. Nacheva E, Holloway T, Brown K, Bloxham D, Green AR. Philadelphia-negative chronic myeloid leukaemia: detection by FISH of BCR-ABL fusion gene localized either to chromosome 9 or chromosome 22. *British J Haematol* 1994;87(2):409-12.
29. Kantarjian H, Schiffer C, Jones D, Cortés J. Monitoring the response and course of chronic myeloid leukemia in the modern era of BCR-ABL tyrosine kinase inhibitors: practical advice on the use and interpretation of monitoring methods. *Blood* 2008;111(4):1774-80.
30. Mughal TI, Yong A, Szydlo RM, Dazzi F, Olavarria E, Van Rhee F, et al. Molecular studies in patients with chronic myeloid leukaemia in remission 5 years after allogeneic stem cell transplant define the risk of subsequent relapse. *British J Haematol* 2001;115(3):569-74.
31. Hochhaus A, Baccarani M, Silver RT, Schiffer C, Apperley JF, Cervantes F, et al. European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. *Leukemia* 2020;34(4):966-84.
32. Deininger MWN. Milestones and monitoring in patients with CML treated with imatinib. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2008;2008:419-26.
33. Jagasia M, Arora M, Flowers ME, Chao NJ, McCarthy PL, Cutler CS, et al. Risk factors for acute GVHD and survival after hematopoietic cell transplantation. *Blood* 2012;119(1):296-307.
34. Vargas-Díez E, García-Díez A, Marín A, Fernández-Herrera J. Life-threatening graft-vs-host disease. *Clin Dermatol* 2005;23(3):285-300.
35. Doti CA, Bullorsky EO. Hematopoietic stem cell transplantation in the era of tyrosine kinase inhibitors. *Leuk Lymphoma* 2009;50(Suppl. 2):27-31.
36. Gómez-Almaguer D, Cantú-Rodríguez OG, Gutiérrez Aguirre CH, Ruiz-Argüelles GJ. The treatment of CML at an environment with limited resources. *Hematology* 2016;21(10):576-82.
37. Granatowicz A, Piatek CI, Moschiano E, El-Hemaidi I, Armitage JD, Akhtari M. An overview and update of chronic myeloid leukemia for primary care physicians. *Korean J Fam Med* 2015;36(5):197-202.

38. Steegmann JL, Baccarani M, Breccia M, Casado LF, García Gutiérrez V, Hochhaus A, et al. European LeukemiaNet recommendations for the management and avoidance of adverse events of treatment in chronic myeloid leukaemia. *Leukemia* 2016;30(8):1648-71.
39. Thompson PA, Kantarjian H, Cortes JE. Diagnosis and treatment of chronic myeloid leukemia (CML) in 2015. *Mayo Clin Proc* 2015;90(10):1440-54.
40. Cortés JE, Kim DW, Pinilla-Ibarz J, le Coutre PD, Paquette R, Chuah C, et al. Ponatinib efficacy and safety in Philadelphia chromosome-positive leukemia: final 5-year results of the phase 2 PACE trial. *Blood* 2018;132(4):393-404.
41. Quintas-Cardama A, Cortés JE, Kantarjian HM. Early cytogenetic and molecular response during first-line treatment of chronic myeloid leukemia in chronic phase: long-term implications. *Cancer* 2011;117(23):5261-70.
42. Ayala M. Estado actual del tratamiento de la leucemia mieloide crónica en México *Rev Hematol Mex* 2013;14(Supl. 1):S5-S7.
43. Hochhaus A, Larson RA, Guilhot F, Radich JP, Branford S, Hughes TP, et al. Long-term outcomes of imatinib treatment for chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2017;376(10):917-27.

Micosis fungoide: Diferentes formas clínicas de una misma enfermedad

Muñoz-Estrada Víctor Fernando¹, Vanesa Yoaly Cázares-Coss y León¹, Eloiza Lizeth Ylé-Arámburo¹

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.n3.011>

La micosis fungoide es el subtipo clínico patológico más frecuente de linfoma cutáneo de células T¹, con una incidencia de 0.7 por 100 000 habitantes², su presentación clínica es variable; inicialmente se manifiesta en forma de parches o placas en zonas no expuestas al sol, pruriginosas, que posteriormente evolucionan a tumores y eritrodermia³. El diagnóstico se basa en la correlación clínica con el estudio histopatológico⁴. Las opciones terapéuticas son variadas y dependen del estadio de la enfermedad, estas incluyen agentes tópicos, fototerapia, fármacos sistémicos, radioterapia y trasplante de células madre².

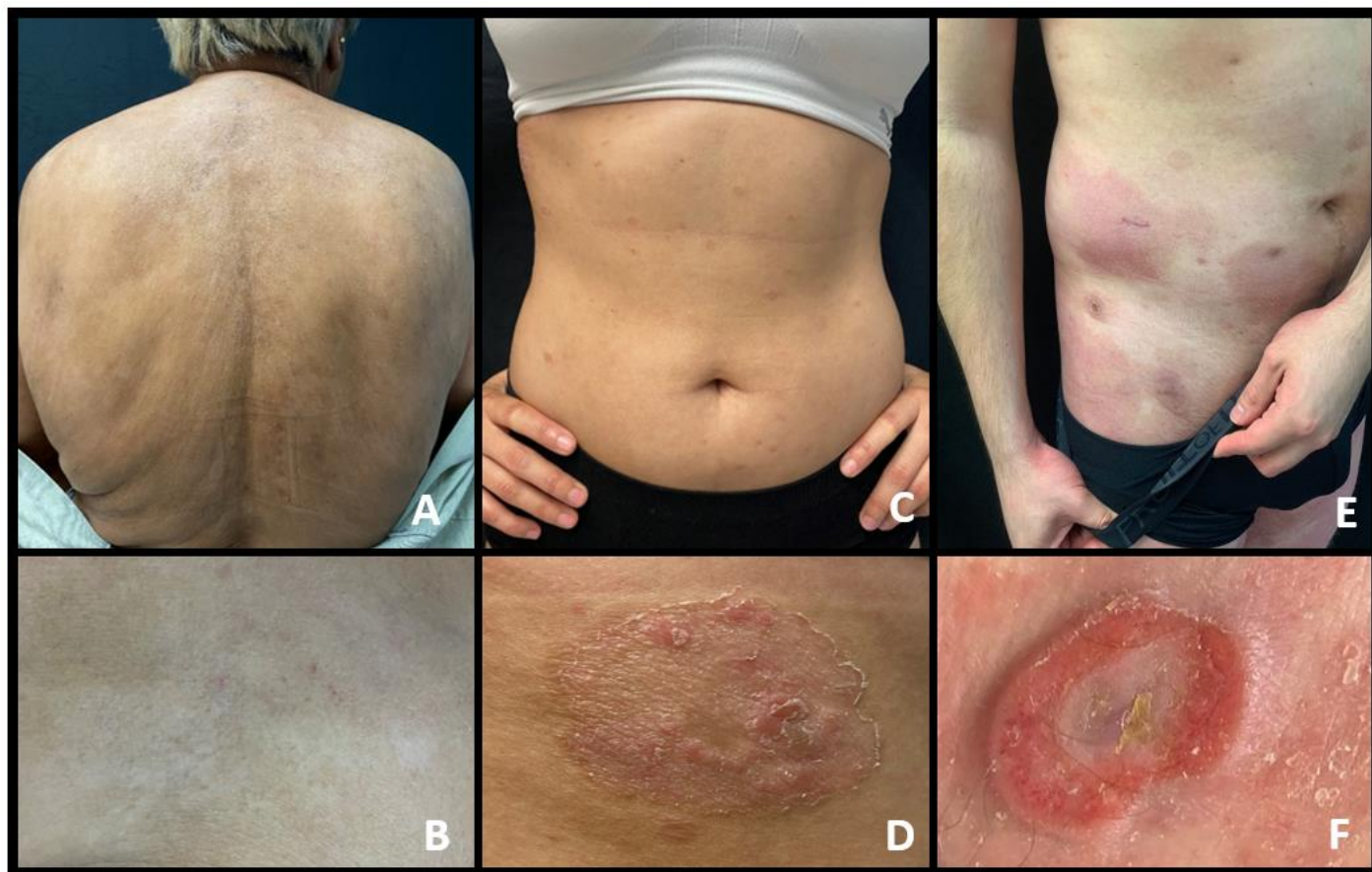


Figura A, B. Parches hipopigmentados con telangiectasias. **Figura C, D.** Placas eritematosas, descamativas, infiltradas. **Figura E, F.** Presencia de tumor en piel con placas características.

Referencias

1. André F, Guenova E, Blanchard G. Mycosis fungoides and Sézary syndrome: a systematic review. *Rev Med Suisse* 2022; 18(775): 578–589.
2. Gilson D, Whittaker SJ, Child FJ, Scarisbrick JJ, Lllidge TM, Parry EJ, et al. British Association of Dermatologists and U.K. Cutaneous Lymphoma Group guidelines for the management of primary cutaneous lymphomas. *Br J Dermatol* 2019;180(3):496–526.
3. Zic JA. Diagnosis and management of cutaneous lymphomas including cutaneous T-cell lymphoma. *Med Clin North Am* 2021;105(4):737–55.
4. Larocca CA, LeBoeuf NR. Overview of cutaneous T-cell lymphomas. *Hematol Oncol Clin North Am* 2019;33(4):669–86.

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 maestral 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

