



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

Dr. Erik René Lizárraga Verdugo

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. 4. Octubre-Diciembre 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 enero de 2023 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

279. Editorial
Sinaloa ante el reto Covid-19, Influenza y Dengue
Gutiérrez-Arzapalo Perla Yareli

Artículos originales

280. Incidencia de enfermedad por reflujo gastroesofágico posterior a erradicación de helicobacter pylori en México. Estudio-cuasiexperimental
Jaime Alberto Sánchez-Cuén, Fernando Rosas López-Portillo, Jesús Gámez-Valenzuela, Gregorio Bernal-Magaña, Jesús Roberto Garay-Núñez, Ana Bertha Irineo-Cabrales.
289. Estudio clínico de herpes zóster en niños
Víctor Fernando Muñoz-Estrada, Ángel Ignacio Osuna-Leal, Lourdes Estrada-Alpizar
299. Inhibición in vitro del crecimiento de enterococcus faecalis empleando cementos para endodoncia
Armenta-Molina Josue, Olivares-Acosta Ivan, Candolfi-Arballo Ofelia
309. Relación del índice triglicéridos / lipoproteína de alta densidad con alteraciones en la función renal en sujetos aparentemente sanos
Blanca Guadalupe Baez-Duarte, Irma Zamora-Ginez, Adriana Nieva-Vázquez, Karla Hilsen García-Aragón, Saúl Odín Rodríguez-Ramírez, Guillermo Aguayo-Munguia.
317. Sobrepeso y obesidad en población joven de la región Ciénega del estado de Michoacán
Miguel Angel Trujillo-Rojas, José Miguel Moreno-Ortiz, Jorge Adrián Ramírez de Arellano-Sánchez, Emilio Heraclio Lora-Fierro, Marco Antonio Valdez-Flores, Ruth Ramírez-Ramírez

Casos clínicos

324. Trombosis venosa del seno cerebral e hipertensión endocraneal en un lactante
Jesús Javier Martínez-García, Adrián Canizales-Roman, Nidia M León-Sicairos, Ana Cristina Hernández-Parra
332. Miocardiopatía hipertrófica asimétrica obstructiva asintomática en adolescencia tardía
Juan Rosales-Martínez, Manlio F. Lara-Duck, Antonio Gutiérrez-Sierra, Netzahualcóyotl Mayek-Pérez
338. Ventrículo único con válvula aurículo ventricular común con atresia pulmonar y drenaje anómalo en el recién nacido. Reporte de Caso
Dr. Humberto Peña-Guevara, Dra. María Luisa Castañeda-Delgado, Dr. José Antonio Quibrera-Matienzo y Dr. Jesús Ramón Figueroa-Vega

Artículos de revisión

345. Estructura, señalización y regulación de la adiponectina en relación con la sensibilidad a la insulina y diabetes gestacional: Hallazgos clínicos y genéticos
Alba Esthela López-Quintero, Itzel Irazú Cotero-de la Torre, Karla Mayela Bravo-Villagra, Adrián Herrera-Salazar, Verónica Judith Picos-Cárdenas, Fred Morgan-Ortiz, Irak Mijail Trapero-Corona, José Francisco Muñoz-Valle, Andres López-Quintero
368. Deficiencia de vitamina D en pacientes con preeclampsia severa y embarazo único a término
Alan Rigoberto Carvajal-Sepúlveda, Fred Morgan-Ortiz, Everardo Quevedo-Castro, Guadalupe López-Manjarrez, Fred Valentín Morgan-Ruiz, Perla Yareli Gutiérrez-Arzapalo

Imágenes en Medicina

386. Demodectosis
Muñoz-Estrada Víctor Fernando, Escalante-López Leslie Yubel
387. Instrucciones para los autores

CONTENTS

279. Editorial
Sinaloa facing the challenge of Covid-19, Influenza and Dengue
Gutiérrez-Arzapalo Perla Yareli

Original articles

280. Incidence of gastroesophageal reflux disease after helicobacter pylori eradication in Mexico. Quasi-experimental study
Jaime Alberto Sánchez-Cuén, Fernando Rosas López-Portillo, Jesús Gámez-Valenzuela, Gregorio Bernal-Magaña, Jesús Roberto Garay-Núñez, Ana Bertha Irineo-Cabrales.
289. Clinical study of herpes zoster in children
Víctor Fernando Muñoz-Estrada, Ángel Ignacio Osuna-Leal, Lourdes Estrada-Alpizar
299. In vitro inhibition of the growth of enterococcus faecalis using endodontic sealers
Armenta-Molina Josue, Olivares-Acosta Ivan, Candolfi-Arballo Ofelia
309. Relationship of the triglycerides / high-density lipoprotein index with changes in renal function in apparently healthy subjects
Blanca Guadalupe Baez-Duarte, Irma Zamora-Ginez, Adriana Nieva-Vázquez, Karla Hilsen García-Aragón, Saúl Odín Rodríguez-Ramírez, Guillermo Aguayo-Munguia.
317. Overweight and obesity in the young population of the Cienega region of the state of Michoacán
Miguel Angel Trujillo-Rojas, José Miguel Moreno-Ortiz, Jorge Adrián Ramírez de Arellano-Sánchez, Emilio Heraclio Lora-Fierro, Marco Antonio Valdez-Flores, Ruth Ramírez-Ramírez

Clinical cases

324. Cerebral sinus venous thrombosis and endocranial hypertension in an infant
Jesús Javier Martínez-García, Adrián Canizales-Roman, Nidia M León-Sicairos, Ana Cristina Hernández-Parra
332. Asymptomatic obstructive asymmetric hypertrophic cardiomyopathy in late adolescence
Juan Rosales-Martínez, Manlio F. Lara-Duck, Antonio Gutiérrez-Sierra, Netzahualcóyotl Mayek-Pérez
338. Single ventricle with common ventricular atrium valve with pulmonary atresia and abnormal drainage in the newborn. Case Report
Dr. Humberto Peña-Guevara, Dra. María Luisa Castañeda-Delgado, Dr. José Antonio Quibrera-Matienzo y Dr. Jesús Ramón Figueroa-Vega

Review articles

345. Structure, signaling and regulation of adiponectin in relation to insulin sensitivity and gestational diabetes: clinical and genetic findings
Alba Esthela López-Quintero, Itzel Irazú Cotero-de la Torre, Karla Mayela Bravo-Villagra, Adrián Herrera-Salazar, Verónica Judith Picos-Cárdenas, Fred Morgan-Ortiz, Irak Mijail Trapero-Corona, José Francisco Muñoz-Valle, Andres López-Quintero
368. Vitamin D deficiency in patients with severe pre-eclampsia and single-term pregnancy
Alan Rigoberto Carvajal-Sepúlveda, Fred Morgan-Ortiz, Everardo Quevedo-Castro, Guadalupe López-Manjarrez, Fred Valentín Morgan-Ruiz, Perla Yareli Gutiérrez-Arzapalo

Images in Medicine

386. Demodecidosis
Muñoz-Estrada Víctor Fernando, Escalante-López Leslie Yubel
387. Instructions for authors

Editorial

Sinaloa ante el reto Covid-19, Influenza y Dengue

Sinaloa facing the challenge of Covid-19, Influenza and Dengue

Gutiérrez-Arzapalo Perla Yareli^{1*}

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

DOI <http://dx.doi.org/10.28960/revmeduas.2007-8013.v12.n4.001>

Recibido 05 de noviembre 2022, aceptado 10 de diciembre 2022

A pesar de la disminución de casos de Covid-19 gracias a las vacunas en las últimas semanas, surge otra preocupación que no sólo es la pandemia, sino que se están presentando casos de personas contagiadas con Covid y con probable influenza o dengue a la vez, ante estas lamentables combinaciones la mejor manera de evitar es utilizando el cubrebocas porque ya conocemos que el Covid-19 y la influenza son enfermedades adquiridas mediante transmisión aérea, mientras que **el dengue es por medio de vector**¹. Afortunadamente ya inició la jornada de fumigación, descacharrización y limpieza en el estado; aun así los casos que se presentan diariamente son alarmantes.

En los últimos meses hemos bajado la guardia en cuanto a extremar medidas sanitarias, sobre todo cuando el uso del cubrebocas pasó a ser opcional, sin embargo hay un repunte de casos en los últimos días, si le sumamos influenza y dengue; el panorama en el sector salud podría no ser prometedor y complicarse aún más. Los servicios de salud podrían estar limitados en cuanto a la ocupación de las camas de hospitales públicos o privados, pruebas de laboratorio, etc. El Sector Salud tendría que contratar a más personal, hacer adecuaciones, capacitar médicos para atender a los ciudadanos con otras patologías, esto vendría a generar un gasto mas para el estado².

Debemos tener en cuenta que en la actualidad se cuenta con poco personal sanitario, desabasto de insumos básicos, agenda de citas saturadas, entre otros aspectos. En lo que a la investigación respecta, se tiene que seguir analizando la asociación entre estas 3 enfermedades. El reto es concientizar a la población de extremar precauciones lo antes posible.

Referencias

1. Escudero X, Guarner J, Galindo-Fraga A, Escudero-Salamanca M, Alcocer-Gamba MA, Río CD. La pandemia de Coronavirus SARS-CoV-2 (COVID-19): Situación actual e implicaciones para México. Arch Cardiol Mex. 2020;90:7-14.
2. Guillermo-Herrera JC, TUT-Bojórquez JA, Nuñez-Caamal NJ. Epidemias en México. Una síntesis de lo ocurrido en los últimos 500 años.

Incidencia de enfermedad por reflujo gastroesofágico posterior a erradicación de helicobacter pylori en México. Estudio-cuasiexperimental

Incidence of gastroesophageal reflux disease after helicobacter pylori eradication in Mexico. Quasi-experimental study

Jaime Alberto Sánchez-Cuén^{1,2*}, Fernando Rosas-López Portillo², Jesús Gámez-Valenzuela², Gregorio Bernal-Magaña¹, Jesús Roberto Garay-Núñez³, Ana Bertha Irineo-Cabral¹

1. Hospital Regional ISSSTE Culiacán, Servicio de Gastroenterología del Hospital Regional ISSSTE Culiacán, Sinaloa, México.
2. Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Sinaloa, México.
3. Escuela Superior de Enfermería, Universidad Autónoma de Sinaloa, Culiacán, Sinaloa México.

***Autor de correspondencia:** Jaime Alberto Sánchez Cuén.

Departamento de Gastroenterología. Hospital Regional ISSSTE de Culiacán.

Calzada Heroico Colegio Militar, 875 sur, colonia 5 de Mayo. 80000 Culiacán, Sinaloa. México

e-mail: sanchezcuén_jaime@hotmail.com

DOI <http://dx.doi.org/10.28960/revmeduas.2007-8013.v12.n4.002>

Recibido 22 de septiembre 2022, aceptado 26 de octubre 2022

RESUMEN

Objetivo. Fue determinar la incidencia de Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico posterior a la erradicación exitosa de la infección por *Helicobacter pylori* en un hospital de especialidades. **Material y métodos.** Se realizó un estudio cuasi-experimental, en pacientes sin antecedentes de reflujo gastroesofágico con infección por *Helicobacter pylori* que recibieron terapia triple estándar exitosa. Se dio seguimiento para identificar síntomas de reflujo y endoscopia digestiva a un año posterior. Estadística con prueba exacta de Fisher y McNemar. **Resultados.** Fueron estudiados 58 pacientes, la edad media fue 57,1 (DE 13,2) años, siendo 37 (63,8%) mujeres y 21 (36,2%) hombres. La indicación endoscópica más frecuente fue la dispepsia en 38 (65,5%) pacientes. La incidencia de enfermedad por reflujo fue en 20 (34,5%) pacientes al año de seguimiento. La enfermedad por reflujo erosiva y no erosiva fue en 10 (17,2%) pacientes en ambas. **Conclusiones.** La incidencia de enfermedad por reflujo posterior a la erradicación de *Helicobacter pylori* con terapia triple estándar es alta al igual que en otros países del mundo.

Palabras clave: Incidencia, *Helicobacter pylori*, Reflujo Gastroesofágico.

ABSTRACT

Objective. It was to determine the incidence of Gastroesophageal Reflux Disease after the successful eradication of *Helicobacter pylori* infection in a specialty hospital. **Materials and methods.** A quasi-experimental study was carried out. The population studied were subjects with no history of gastroesophageal reflux, an upper gastrointestinal endoscopy was performed, confirming *Helicobacter pylori* infection, and they received successful standard triple therapy. Consultation follow-up to identify symptoms of gastroesophageal reflux and upper gastrointestinal endoscopy one year later. Statistical design with Fisher and McNemar exact test.

Results. We reviewed 58 subjects, 37 (63, 8%) women and 21 (36, 2%) men. mean age was 57, 1 years (SD 13, 2). The most frequent indication for endoscopy was dyspepsia in 38 (65, 5%) subjects. The incidence of reflux disease was in 20 (34, 5%) subjects at one year of follow-up. Erosive and non-erosive reflux disease was in 10 (17, 2%) subjects in both. **Conclusions.** The incidence of reflux disease after *Helicobacter pylori* eradication with standard triple therapy as high as other countries in the world.

Key words: Incidence, *Helicobacter pylori*, Gastroesophageal reflux.

INTRODUCCIÓN

La Enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) se define como una condición que se desarrolla cuando el reflujo del contenido del estómago causa síntomas y / o complicaciones¹. La ERGE es una de las enfermedades más comunes del tracto digestivo, su prevalencia es de 8,8% a 33,1% en diversas partes del

mundo ^{2,3,4}. En México la prevalencia de la ERGE en la población abierta varía de 19,6% a 40% ⁵. La ERGE presenta síntomas y signos típicos y atípicos, la anamnesis y la respuesta al tratamiento con inhibidores de la bomba de protones (IBP) son valiosos para el diagnóstico ^{6,7}. Son factores de riesgo para la ERGE la esle-

rosis sistémica, la diabetes mellitus, la obesidad, las neuropatías, la apnea del sueño, el tabaquismo y el asma⁸. Los hallazgos endoscópicos identifican la ERGE erosiva y no erosiva, incluyendo el esófago de Barrett⁹ de acuerdo al Sistema de Clasificación de los Ángeles¹⁰. La ERGE erosiva y no erosiva tiene una prevalencia hasta 15% y 70% respectivamente en la población general^{11,12}. La etiopatogenia de la ERGE es multifactorial, siendo el reflujo ácido el factor más importante en su patogenia¹³.

El *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) es la infección bacteriana crónica más común en el tracto gastrointestinal¹⁴. La infección por *H. pylori* tiene una alta prevalencia en el mundo (18,9% a 87,7%) y está relacionada con la úlcera péptica y el cáncer gástrico y se asocia con el nivel de desarrollo de los países¹⁵. La prevalencia de la infección por *H. pylori* en México es hasta del 66%¹⁶. La erradicación de la infección por *H. pylori* disminuye el riesgo del cáncer gástrico^{17,18}. Con respecto al mecanismo de alteración del ácido gástrico por *H. pylori* y su relación con la ERGE, estudios indican que la infección de la bacteria altera la secreción gástrica relacionado con el grado, la extensión y la ubicación de la gastritis, además factores genéticos y cepas de *H. pylori*¹⁹. Se ha expuesto, por un lado, que la infección por *H. pylori* es un factor facilitador para la ERGE y por otro lado, un factor protector^{19,20}. Existe controversia entre la relación de la infección por *H. pylori* y la ERGE, se menciona

una relación inversa entre la frecuencia de la infección por *H. pylori* y la prevalencia de ERGE y sus complicaciones como el Esófago de Barrett y el adenocarcinoma esofágico²¹. Se ha considerado el papel de la bacteria en la interferencia en la producción de la secreción gástrica como un factor importante en la ERGE, por ello, algunos estudios apoyan la evidencia en un aumento en la incidencia de ERGE posterior a erradicación de la infección por *H. pylori*, aunque aún son trabajos contradictorios²², por lo anterior podría inducir a un aumento en el riesgo de adenocarcinoma de esófago²³. La hipótesis del investigador fue que la incidencia de ERGE es del 20% posterior a tratamiento erradicador exitoso de la infección por *H. pylori*, así mismo, el objetivo de éste estudio fue determinar la incidencia de Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico posterior a la erradicación de infección por *H. pylori*.

MATERIAL Y METODOS

Fue un estudio prospectivo, cuasi-experimental, con preprueba y posprueba de un solo grupo. El estudio se realizó de septiembre 2017 a marzo de 2021 en el hospital regional del ISSSTE en Culiacán y fue aprobado por la Comisión de Investigación y Ética.

Se estudió una población de pacientes adultos que acudieron al servicio de gastroenterología para la realización de una endoscopia digestiva alta por distintas indicaciones (dispepsia, hemorragia digestiva, anemia ferropénica, disfagia,

entre otras), sin antecedentes de haber sido diagnosticados ERGE, con infección por *H. pylori* por estudio histológico y tratados con terapia triple estándar empírica exitosa corroborada con prueba de aliento. Se dio seguimiento durante un año con citas a consulta cada 4 meses para información de síntomas de ERGE, así como realización de endoscopía digestiva alta al año. En aquellos casos sin esofagitis pero con presencia de ERGE se realizó prueba de manometría esofágica así como ph-metría de 24 horas. Los criterios de inclusión fueron: ambos géneros, edades de 18 a 80 años, sin diagnóstico previo de ERGE, endoscopía digestiva alta sin lesiones esofágicas, erradicación exitosa de la infección por *H. pylori* y firmado el consentimiento informado; como criterio de exclusión: pacientes embarazadas, previo tratamiento erradicador de la infección por *H. pylori*; y criterios de eliminación: falta de seguimiento del paciente en la consulta y errores en la recolección de datos.

Definición de las variables

Se definió ERGE a la presencia de síntomas como regurgitaciones y pirosis, con o sin complicaciones esofágicas y que mejoró con tratamiento con inhibidores de la bomba de protones (IBP) ¹. Los hallazgos endoscópicos de esófago se definieron de acuerdo al Sistema de Clasificación de los Ángeles ¹⁰. Los hallazgos histológicos y endoscópicos de la mucosa gástrica y la infección por *H. pylori* se definieron según el sis-

tema Sidney ²⁴. La hemorragia digestiva se definió de acuerdo con la clasificación de Forrest ²⁵.

Muestra

El tamaño de la muestra para una proporción fue 57 pacientes, para detectar una diferencia entre las proporciones hipotética y la alternativa de 0,17 (Delta). La proporción de hipótesis nula de 0,37 asumida por una revisión de un estudio en Canadá ²⁶ y bajo la alternativa de 0,20. El estadístico de prueba usado fue la prueba unilateral (dos colas) de Z. El nivel de significancia de la prueba fue 0,05 y potencia de 0,80. Considerando una proporción esperada de pérdidas de pacientes del 10%, la muestra fue 63 pacientes. El muestreo fue no probabilístico por pacientes consecutivos.

Recolección de datos

Los datos se recolectaron por fuente primaria a través de la anamnesis clínica en las citas en la consulta médica. Los hallazgos de esófago y estómago a través de endoscopia digestiva alta. Los hallazgos del estudio histológico de las muestras de la mucosa gástrica.

Manejo de equipo, muestras biológicas

Técnica de endoscopia digestiva alta y toma de biopsias gástricas

Con aplicación de Xilocaína spray orofaríngea, en posición decúbito lateral izquierdo, colocación de boquilla labial y bajo sedación intravenosa, se realizó endoscopia digestiva alta con

videoendoscopio Olympus EG 29-90I. Se utilizó la pinza de biopsia serie FB 25K-1. Las endoscopias fueron evaluadas por tres especialistas. Identificación de la infección por *H. pylori*

Estudio histológico

Estudio histológico con cortes coloreados con hematoxilina-eosina, de acuerdo con los criterios del sistema Sydney modificado y la tinción de Giemsa ²⁷.

Análisis estadístico

Se utilizó el paquete informático SPSS v 16 (SPSS, Inc., Chicago IL, USA). Para variables cuantitativas se presentaron medias y desviación estándar, y para variables categóricas en frecuencias y porcentajes. Se utilizaron la prueba exacta de Fisher y el test McNemar con distribución binomial. Los datos fueron presentados en cuadros y figuras. Se consideró un nivel de significancia de 0,05.

RESULTADOS

De los 65 pacientes a los que se les realizó una endoscopia digestiva alta, 62 pacientes fueron elegibles, 3 pacientes fueron excluidos, y 4 pacientes fueron eliminados (Figura 1).

La edad media de los pacientes fue 57,1 (DE 13,2) años, siendo 37 (63,8%) mujeres y 21 (36,2%) hombres. Treinta y seis (62,1%) pacientes fueron referidos de especialidades y 22 (37,9%) pacientes provenían de Atención primaria.

Las indicaciones de endoscopia digestiva alta fueron estudios de dispepsia en 38 (65,5%) pacientes, hemorragia digestiva en 8 (13,8%) pacientes, anemia ferropénica en 6 (10,3%) pacientes, disfagia en 3 (5,2%) pacientes y por consumo de antiinflamatorios no esteroideos en 3 (5,2%) pacientes.

La incidencia de ERGE se presentó en 20 (34,5%) pacientes al año de seguimiento, posterior a erradicación de la infección por *H. pylori*. La ERGE erosiva y no erosiva se encontró en ambas 10 (17,2%) pacientes. La esofagitis grado A del Sistema de clasificación de los Ángeles fue la más frecuente con 5 (50%) pacientes (Cuadro 1).

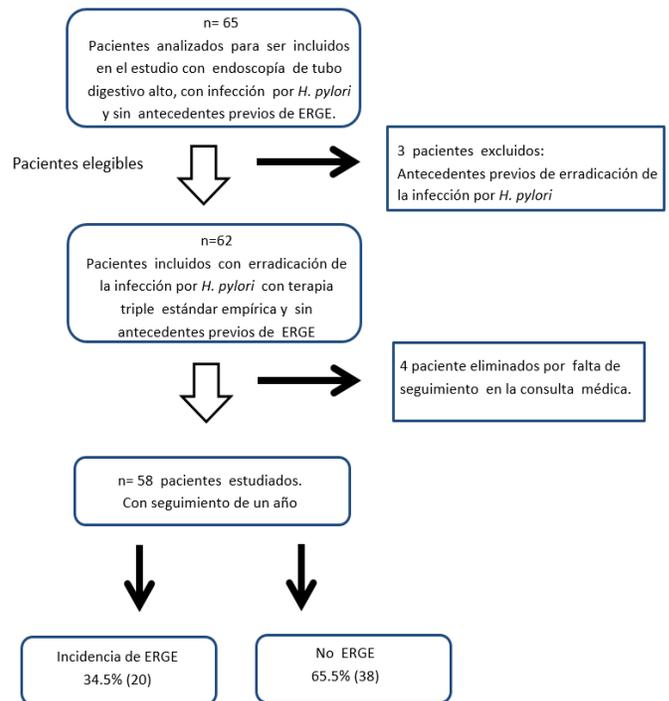


Figura 1. Diagrama de flujo que muestra la población de la muestra, evaluación de los criterios de selección y resultados de la incidencia de Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico posterior a erradicación de la infección por *H. pylori* con terapia triple estándar en pacientes atendidos en la en el Hospital regional ISSSTE Culiacán, en el periodo 2017-2021.

Cuadro 1. Hallazgos endoscópicos esofágicos de la población de pacientes estudiados sin antecedentes de Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico antes y posterior a la erradicación de la infección por *H. pylori* con terapia triple estándar empírica en el Hospital regional ISSSTE Culiacán, en el periodo 2017-2021

n=58	Antes de la erradicación <i>H. pylori</i>	Después de la erradicación <i>H. pylori</i> (al año)
Esófago		
Hernia Hiatal	14 (24.1%)	14 (24.1%)
Esófago normal	58 (100%)	38 (65.5%)
Esofagitis no erosiva	0 (0%)	10 (17.2%)
Esofagitis erosiva*	0 (0%)	10 (17.2%)
Esofagitis Grado A	0 (0%)	5 (50%)
Esofagitis Grado B	0 (0%)	4 (40%)
Esofagitis Grado C	0 (0%)	1 (10%)
Esofagitis Grado D	0 (0%)	0 (0%)

* Sistema de Clasificación de los Ángeles

Los pacientes que presentaban gastritis antral tuvieron mayor frecuencia de ERGE, con 13/33 (39,4%) pacientes, sin embargo, no existió diferencia significativa en la incidencia de ERGE y la tipografía de la gastritis ($p= 0,221$), así mismo, se presentó asociación de incidencia de ERGE con la presencia de hernia hiatal ($p= 0,04$) (Cuadro 2).

Cuadro 2. Relación entre la tipografía de la gastritis y hernia hiatal y la incidencia de ERGE un año posterior a la erradicación de la infección por *H. pylori* en pacientes estudiados en el Hospital regional ISSSTE Culiacán, en el periodo 2017-2021

Tipografía de gastritis	Casos sin ERGE	Casos con ERGE	Valor p*
Antral	20 (60.6%)	13 (39.4%)	0.221
Pangastritis	14 (70%)	6 (30%)	
Fundus	4 (80%)	1 (20%)	
Hernia hiatal			
Sin hernia hiatal	32 (72.7%)	12 (27.3%)	0.04
Con hernia hiatal	6 (42.9%)	8 (57.1%)	

* Prueba exacta de Fisher. Significancia estadística de ≤ 0.05

Referente a los hallazgos endoscópicos, existió una diferencia significativa en la disminución de la presencia de pangastritis y gastritis eritematosa antes y posterior al tratamiento de erradicación de la infección por *H. pylori* ($p < 0,05$) (Cuadro 3).

Cuadro 3. Hallazgos endoscópicos de la mucosa gástrica de la población de pacientes estudiados sin antecedentes de Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico antes y posterior a erradicación de la infección por *H. pylori* con terapia triple estándar empírica en Hospital regional ISSSTE Culiacán, en el periodo 2017-2021

n=58	Antes de la erradicación <i>H. pylori</i>	Después de la erradicación <i>H. pylori</i> (al año)	Valor ‡
Topografía de gastritis*			
Antral	33 (56.9%)	29 (50%)	0.125
pangastritis	20 (34.5%)	14 (24.1%)	0.031
Fúndica	5 (8.6%)	4 (6.9%)	1.000
Tipos de gastritis**			
Eritematosa	37 (63.8%)	23 (39.7%)	0.016
Erosiva plana	7 (12.1%)	3 (5.2%)	0.219
Erosiva elevada	6 (10.3%)	4 (6.9%)	0.727
Con atrofia	8 (13.8%)	6 (10.3%)	0.791
Hemorrágica	10 (17.2%)	6 (10.3%)	0.424
Reflujo duodenogástrico	5 (8.6%)	5 (8.6%)	1.000
Hiperplasia rugosa	3 (5.2%)	3 (5.2%)	1.000
Hemorragia digestiva †			
Ausencia	54 (93.1%)	55 (94.8%)	0.687
Forrest I	0 (0%)	0 (0%)	
Forrest II	2 (3.4%)	1 (1.7%)	1.000
Forrest III	2 (3.4%)	2 (3.4%)	1.000

* Clasificación actualizada de Sydney 21, † Clasificación de Forrest 23.

‡ Estadístico McNemar. Significancia estadística ≤ 0.05 .

Fuente: Servicio de endoscopia del Hospital regional ISSSTE Culiacán.

Con respecto a los hallazgos histológicos, la gastritis crónica no atrófica fue el hallazgo más frecuente siendo en 50 (86.2%) pacientes y 53 (91,4%) pacientes antes y posterior al tratamiento erradicador de la infección por *H. pylori* respectivamente, no existió diferencia significativa en la histología ($p= 0,083$) (Cuadro 4).

Cuadro 4. Hallazgos histológicos de mucosa gástrica de la población de pacientes estudiados sin antecedentes de Enfermedad por reflujo Gastroesofágico antes y posterior a la erradicación de la infección por *H. pylori* con terapia triple estándar empírica en Hospital regional ISSSTE Culiacán, en el periodo 2017-2021

n=58	Antes de la erradicación <i>H. pylori</i>	Después de la erradicación <i>H. pylori</i> (al año)	Valor p**
Histología*			
Gastritis aguda	6 (10.3%)	3 (5.2%)	0.083
Gastritis crónica no atrófica	50 (86.2%)	53 (91.4%)	
Gastritis crónica atrófica	2 (3.4%)	2 (3.4%)	

*Sistema Sydney modificado²⁷.

** Estadístico McNemar. Significancia estadística ≤ 0.05 .
Fuente: Servicio de Anatomía Patológica del Hospital regional ISSSTE Culiacán

DISCUSIÓN

La ERGE es una enfermedad con alta prevalencia, existiendo variaciones de 8,8% a 27,8% en países de Europa y América del Norte, así como del 23% en América del Sur. En México la prevalencia en la población abierta es de 40%. Se tienen evidencia de una alza en la tendencia de ERGE, y ha estado relacionado probablemente con la erradicación de la infección por *H. pylori*.

En países industrializados con baja prevalencia de la infección por *H. pylori* se ha encontrado una alta incidencia de ERGE y sus complicaciones como el esófago de Barrett y el adenocarcinoma esofágico, contrariamente, en los países en vías de desarrollo con alta prevalencia de la infección por *H. pylori* se ha demostrado una baja prevalencia de ERGE y sus complicaciones, lo que sugiere una relación estrecha entre ERGE y el *H. pylori*, éste último como un posible factor protector de la enfermedad por reflujo. Por lo anterior, el tratamiento erradicador de la infección por *H. pylori* podría traer beneficios al disminuir la incidencia de enfermedades gástricas y el cáncer gástrico, pero podría causar un impacto al aumentar la incidencia de ERGE y con ello, un aumento del esófago de Barrett y en cáncer de esófago.

En éste estudio la incidencia ERGE fue 34,5% y la ERGE erosiva y no erosiva se presentó con la misma frecuencia (17,2%). El papel del *H. pylori* sigue siendo controversial, existen estudios que apoyan que el *H. pylori* desempeña un factor protector cuando existe gastritis corporal o pangastritis, que presentan hipoacidez debido al daño funcional y estructural de la mucosa gástrica, así como, la gastritis antral o úlcera duodenales que presentan hiperacidez, y que posterior a la erradicación de la bacteria existe una disminución del estímulo del ácido gástrico, y por otra parte, al erradicar el estímulo infeccioso del *H. pylori* se pudiera explicar el posible mecanismo a una mayor exposición ácida

en el esófago debido al aumento del ácido gástrico, causado por una pérdida de efecto neutralizante por el amoníaco, así como supresión del efecto de las citocinas en el proceso inflamatorio y la mejora de la atrofia de cuerpo gástrico. Algunos autores han estudiado la relación de la ERGE y la infección por *H. pylori*; Hamada H. et al. en 2000, en Japón estudiaron en una cohorte a un total de 286 pacientes sometidos a terapia de erradicación de *H. pylori*, la incidencia de ERGE fue 54 (18%) pacientes, así mismo, encontró asociación entre la presencia de hernia hiatal y gastritis del cuerpo gástrico con la ERGE, además el grado de esofagitis mayormente encontrada fue leve (97%), éstos resultados son similares a los encontrados en éste estudio, aunque la incidencia de ERGE fue mayor en éste estudio ²⁸. Inoue H. et al. en 2004, en los países nórdicos, realizaron un estudio en 122 pacientes, que fueron tratados para erradicación de la infección por *H. pylori* con éxito, encontró una incidencia de ERGE en 25 (20,5%) pacientes, además, más del 90% presentaron ERGE erosiva leve ²⁹, por tanto, éstos resultados son similares a éste estudio. Pasechnikov VD, et al. en 2011, en Rusia, realizaron un estudio prospectivo de una cohorte a 280 pacientes, de éstos 79 (28%) pacientes que se les erradicó la infección por *H. pylori* desarrollaron ERGE ³⁰.

Fallone CA et al. en 2000, en Canadá realizaron un estudio prospectivo, con seguimiento de un año a 63 pacientes con erradicación exitosa, se

presentó incidencia de ERGE en el 23 (37%) pacientes ²⁶, resultados muy similares al encontrado en éste estudio.

Éste estudio tiene algunas limitaciones, existen varias variables que no se midieron las cuales podrían estar relacionadas con la incidencia de ERGE posterior a la erradicación del *H. pylori*, entre ellas, el tipo de Cepas de *H. pylori*, enfermedades relacionadas, tabaquismo, obesidad, entre otros, con respecto a la metodología no se dispuso de un grupo control con pacientes con infección por *H. pylori* lo que limitó haber podido establecer mayor evidencia de los resultados; sin embargo, el estudio fue prospectivo, se controló la recolección y medición de las variables de estudio y el seguimiento de los pacientes de estudio se obtuvo una pérdida de solo 6,5% del total de la muestra estudiada. La hipótesis generada en éste estudio pretendía un resultado esperado de incidencia de la ERGE del 20%, no obstante, se obtuvo una incidencia mayor a la esperada, ello podría atribuirse a varias situaciones razonables como son variables no consideradas en el estudio que aumentan el riesgo de ERGE como la obesidad y la diabetes mellitus, así como, estudios diagnósticos no considerados en la práctica clínica diaria como la manometría esofágica y ph-metría de 24 horas en aquellos pacientes con ERGE sin lesión esofágica, los cuales aumentan las probabilidades diagnósticas. Se considera continuar con investigaciones futuras agregando variables importantes relacionadas con la ERGE.

CONCLUSION

Se concluye en esta investigación que la incidencia de ERGE posterior a la erradicación de la infección por *H. pylori* con terapia triple estándar es alta (34,5%) al igual que en otros países del mundo, ello podría influir en el incremento de la incidencia de las complicaciones de la ERGE como son Esófago de Barrett y el cáncer de esófago.

Referencias

1. Scida S, Russo M, Miraglia C, Leandro G, Franzoni L, Meschi T, et al. Relationship between *Helicobacter pylori* infection and GERD. *Acta Biomed* 2018; 17; 89(8-S):40-43.
2. Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P, Dent J, Jones R. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence based consensus. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 1900-20.
3. El-Serag HB, Sweet S, Winchester CC, Dent J. Update on the epidemiology of gastroesophageal reflux disease: a systematic review. *Gut* 2014; 63(6):871-80.
4. Sukano K. Vonoprazan fumarate, a novel potassium –competitive acid blocker, in the management of gastroesophageal reflux disease: safety and clinical evidence to date. *Therap Adv Gastroenterol* 2018 9; 11:1756283X17745776.
5. Herrera EJL, Monreal RR, García CD, González MEI, Borjas AOD, Maldonado GHJ, et al. Prevalence of Barrett's esophagus: An observational study from a gastroenterology clinic. *Rev Gastroenterol Mex* 2017; 82(4):296-300.
6. Gyawali CP, Kahrilas PJ, Savarino E, Zerbib F, Mion F, Smout AJPM, et al. Modern diagnosis of GERD: the Lyon Consensus *Gut* 2018; 67(7):1351-1362.
7. Gislason T, Janson C, Vermeire P, Plaschke P, Björnsson E, Gislason D, et al. Respiratory symptoms and nocturnal gastro-esophageal reflux: A population based study of young adults in three European countries. *Chest* 2002; 121:158-63.
8. Akyüz F, Mutluay Soyer Ö. Which diseases are risk factors for developing gastroesophageal reflux disease? *Turk J Gastroenterol* 2017; 28(Suppl 1):S44-S47.
9. Akyüz F, Mutluay Ö. How is gastroesophageal reflux disease classified? *Turk J Gastroenterol* 2017; 28 (Suppl 1): S10-S11.
10. Vaishnav B, Bamanikar A, Maske P, Reddy A, Dasgupta S. Gastroesophageal Reflux Disease and its Association with Body Mass Index: Clinical and Endoscopic Study. *J Clin Diagn Res* 2017; 11(4):OC01-OC04.
11. Richter JE, Rubenstein JH. Presentation and Epidemiology of Gastroesophageal Reflux Disease. *Gastroenterol* 2018; 154(2): 267–276.
12. Huerta F. Enfermedad por reflujo no erosiva. *Rev Gastroenterol Mex* 2006; 71(Supl. 1): 60-61.
13. Gasiorowska A. The role of pH in symptomatic relief and effective treatment of gastroesophageal reflux disease. *Prz Gastroenterol* 2017; 12(4):244-249.
14. Graham DY. History of *Helicobacter pylori*, duodenal ulcer, gastric ulcer and gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2014; 20(18):5191-204.

15. Hooi JKY, Lai WY, Ng WK, Suen MMY, Underwood FE, Tanyingoh D, et al. Global Prevalence of Helicobacter pylori Infection: Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterol* 2017; 153(2):420-429.
16. Alarid-Escudero F, Enns EA, MacLehose RF, Parsonnet J, Torres J, Kuntz KM. Force of infection of Helicobacter pylori in Mexico: evidence from a national survey using a hierarchical Bayesian model. *Epidemiol Infect* 2018; 146(8):961-969.
17. Bae SE, Choi KD, Choe J. The effect of eradication of Helicobacter pylori on gastric cancer prevention in healthy asymptomatic populations. *Helicobacter* 2018.
18. Doorackers E, Lagergren J, Engstrand L, Brusselaers N. Helicobacter pylori eradication treatment and the risk of gastric adenocarcinoma in a Western population. *Gut* 2018 1; 67 2092-6. (12).
19. Yucel O. Interactions between Helicobacter pylori and gastroesophageal reflux disease. *Esophagus* 2019 ;16(1):52-62.
20. Mungan Z, Pınarbaşı Şimşek B. Gastroesophageal reflux disease and the relationship with Helicobacter pylori. *Turk J Gastroenterol* 2017; 28 (Suppl 1): S61-S67.
21. Ghoshal UC, Chourasia D. Gastroesophageal Reflux Disease and Helicobacter pylori: What May Be the Relationship?. *J Neurogastroenterol Motil* 2010; 16(3):243-50.
22. Jie W, Qinghong X, Zhitao Ch. Association of Helicobacter pylori infection with gastroesophageal reflux disease. *J Int Med Res* 2019; 47(2): 748–753.
23. Nakajima S, Hattori T. Active and inactive gastroesophageal reflux diseases related to Helicobacter pylori therapy. *Helicobacter* 2003; 8(4):279-93.
24. Correa P, Piazuelo MB. The gastric precancerous cascade. *J Dig Dis* 2012;13:2-9.
25. Peetsalu A, Kirsimägi U, Peetsalu M. Giant peptic ulcer hemorrhages: Epidemiology, treatment, and outcome in the teaching hospital of Tartu. *Medicina (Kaunas)* 2011; 47(1):19-24.
26. Fallone CA, Barkun AN, Friedman G, Mayrand S, Loo V, Beech R, et al. Is Helicobacter pylori eradication associated with gastroesophageal reflux disease? *Am J Gastroenterol* 2000; 95(4):914-20.
27. Abdo-Francis JM, Uscanga-Domínguez LF, Sobrino-Cossio S, Rivera-Ramos JF, Huerta-Higa F, Tamayo de la Cuesta JL, et al. Tercer consenso mexicano de Helicobacter pylori. *Rev Gastroenterol Mex* 2007; 72(3):321-38.
28. Hamada H, Haruma K, Mihara M, Kamada T, Yoshihara M, Sumii K, et al. High incidence of reflux oesophagitis after eradication therapy for Helicobacter pylori: impacts of hiatal hernia and corpus gastritis. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14(6):729-35.
29. Inoue H, Imoto I, Taguchi Y, Kuroda M, Nakamura M, Horiki N, et al. Reflux esophagitis after eradication of Helicobacter pylori is associated with the degree of hiatal hernia. *Scand J Gastroenterol* 2004; 39(11):1061-5.
30. Pasechnikov VD, Chotchaeva AR, Pasechnikov DV. [Effect of HP eradication on the development of gastroesophageal reflux disease: results of the prospective study]. *Eksp Klin Gastroenterol* 2011 ;(3):105-10.

Estudio clínico de herpes zóster en niños

Clinical study of herpes zoster in children

Víctor Fernando Muñoz-Estrada¹, Ángel Ignacio Osuna-Leal², Lourdes Estrada-Alpízar^{2*}

1. Jefe del Servicio de Dermatología y Micología del Centro de Investigación y Docencia en Ciencias de la Salud en el Hospital Civil de Culiacán de la Universidad Autónoma de Sinaloa, Culiacán, Sinaloa, Culiacán, México.
2. Residente de Dermatología del servicio de Dermatología y Micología del Centro de Investigación y Docencia en Ciencias de la Salud del Hospital Civil de Culiacán de la Universidad Autónoma de Sinaloa, Culiacán, Sinaloa, Culiacán, México.

***Autor de correspondencia:** Lourdes Estrada-Alpízar

Eustaquio Buelna #91, Colonia Tierra Blanca. CP 80030, Culiacán, Sinaloa

Teléfono: (667) 7137978. Correo electrónico: luestalp3@hotmail.com

DOI <http://dx.doi.org/10.28960/revmeduas.2007-8013.v12.n4.003>

Recibido 04 de marzo 2022, aceptado 02 de septiembre 2022

RESUMEN

Objetivo. Identificar los aspectos clínicos del HZ en niños. **Material y métodos.** Se realizó una revisión de pacientes menores de 16 años con diagnóstico clínico de HZ en el periodo de 2010 a 2020. **Resultados.** De los 90 pacientes, 55% fueron hombres, la edad más frecuente fue entre 5 a 9 años y 33.5% tuvieron varicela de los 4 a 5 años.

Se determinó al 100% inmunocompetentes, la topografía más habitual fue tronco en 60%, con predominio de la metámera T1, el 77.7% se presentó morfológicamente como eritema y vesículas, la duración promedio fue de 4 días y el 56% presentó dolor. **Conclusiones.** En este estudio se encontró que el herpes zoster se presentó más en varones inmunocompetentes de 5 a 9 años de edad, en tronco, a nivel de T1, como eritema y vesículas, acompañada de dolor y fiebre.

Palabras clave. Herpes Zoster, Varicela, Metámera.

ABSTRACT

Objective. To determine the clinical aspects of HZ in children. **Material and methods.** A review of patients under 16 years of age with clinical diagnosis of HZ was carried out in the period from 2010 to 2020. **Results.** Of the 90 patients, 55% were men, the most frequent age was between 5 to 9 years and 33.5% had chickenpox from 4 to 5 years.

It was determined 100% immunocompetent, the most common topography was trunk in 60% with presence of the T1 metamer, 77.7% presented morphologically as erythema and vesicles, with an average duration of 4 days and pain in 56%. **Conclusions.** Herpes zoster affects 5 to 9 years old males, immunocompetent, and it is characterized by erythema, vesicles on the trunk, on T1 territory, associated with pain and fever.

Keywords. Herpes Zoster, Chickenpox, Metamer.

INTRODUCCIÓN

El Herpes Zoster (HZ) es una enfermedad infecciosa, neurocutánea caracterizada por presencia de vesículas agrupadas en racimos localizadas en una metámera; se produce por reinfección o reactivación del virus varicela-zoster (VVZ), desde las raíces sensitivas de ganglios

dorsales^{1,2,3,4}. Otros nombres de esta enfermedad son “fuego de San Antonio”, “fuego sagrado” y “culebrilla”⁵. En 1952 Weller logró aislar el virus VVZ y en 1965 Hope-Simpson describió la fisiopatología y las manifestaciones clínicas de HZ^{6,7}.

Es una enfermedad con distribución mundial, en Europa la incidencia es de 3 casos por 1,000 habitantes y aumenta a 10 casos por 1,000 habitantes en mayores de 80 años². Afecta por igual a ambos sexos, es poco frecuente en la niñez, tiene una incidencia en menores de nueve años de 0.74 por 1000 habitantes y se asocia a inmunosupresión en la mayoría de los casos. El riesgo estimado de padecer HZ posterior a la primoinfección por VVZ es de 10 a 20%, aumentando con la edad, por lo que su incidencia es mayor en la vejez^{6,8,9}. En Estados Unidos la incidencia es de 27.4 a 93.3 por 100,000 habitantes y antes de la introducción de la vacuna, en menores de 19 años era de 40-220 por cada 100,000 personas año^{10,11}. En niños sanos corresponde al 1% de total de casos, pero se ha visto un aumento en su incidencia, incluso en pacientes aparentemente sanos¹². Los factores de riesgo para HZ documentados son edad avanzada, Diabetes Mellitus descontrolada, tratamiento inmunosupresor, virus de inmunodeficiencia humana (VIH) y enfermedades neoplásicas^{6,13}. En niños se asocia a enfermedad oncológica subyacente, diagnosticándose únicamente en 3% de los casos¹⁴. Las neoplasias infantiles asociadas son leucemia y linfoma de Hodgkin, y la aparición de HZ se presenta como consecuencia al tratamiento inmunosupresor de éstas^{4,15}. Otros factores de riesgo en estudio son raza caucásica, sexo femenino, susceptibilidad genética, estrés psicológico y traumatismos^{16,17}. En la edad pediátrica

se distinguen 3 factores de riesgo muy importantes: el inmunocompromiso, el desarrollo de varicela en la madre durante el segundo trimestre del embarazo y padecer varicela durante el primer año de vida^{8,14}. El síndrome de varicela congénita es infrecuente; sin embargo, confiere mayor riesgo de HZ en la infancia¹⁸. La incidencia en los pacientes que padecieron varicela durante el primer año de vida es de 4.5 por cada 1,000 personas-año, el riesgo relativo de HZ es de 2.8-20.9 en estos pacientes; debido al paso de anticuerpos maternos y la falta de madurez del sistema inmune, que resulta en una inmunidad deficiente^{14,15}.

El agente etiológico pertenece a la familia *herpesviridae*, un ADN virus de doble cadena cubierto por una cápside icosaédrica y una capa de glicoproteínas con diámetro de 200 nm^{4,6}. La primoinfección, manifestada como varicela, inicia su patogenia con la entrada del virus por la mucosa de las vías respiratorias superiores o conjuntiva, se replica inicialmente en los ganglios linfáticos regionales dando lugar a la viremia primaria, posteriormente se disemina vía hematogena, alcanza el sistema retículo-endotelial replicándose y posteriormente establece una viremia secundaria, con invasión a piel y axones sensitivos, las células mononucleares infectadas transportan al virus a los ganglios dorsales de la médula espinal donde la inmunidad celular detiene la replicación viral, instaurando el virus como latente^{6,19}. La infección pri-

maria confiere inmunidad humoral, la prevalencia de anticuerpos frente al VVZ es >80% y >90% en edad de 5-9 años y 10-14 años respectivamente²⁰. La reactivación del VVZ latente da lugar al HZ, el cual se desarrolla cuando hay descenso de los niveles de linfocitos T, asociado a inmunosupresión y los factores de riesgo mencionados. En el ganglio neural la replicación viral genera adenitis, viremia y necrosis neuronal, dañándose los nociceptores y causando neuralgia⁶.

El cuadro clínico se distingue por la presencia de disestesias, parestesias y una dermatosis característica localizada unilateralmente en el área sensitiva correspondiente al ganglio dorsal afectado, generalmente afecta una sola metámera y no rebasa la línea media del cuerpo, pero puede haber afección de 3 metámeras hasta en un 20%. Suele cursar con pródromos 4 a 14 días previo a la aparición de la dermatosis y su instauración puede iniciar con la presencia de parestesias, prurito o dolor, localizado en la trayectoria de un nervio sensitivo; siendo más frecuente la afección de los nervios intercostales (53%). En 12 a 48 horas aparecen vesículas de 2 a 3 mm de diámetro que se agrupan en racimos, sobre una base eritematosa, en los siguientes 3 a 4 días las vesículas se umbilican, desecan o se transforman en pústulas; que finalmente evolucionan a ulceraciones y costras melicéricas en un lapso de 7 a 10 días. Pueden coexistir diferentes lesiones al mismo

tiempo, presentar síntomas generales y adenopatía regional^{6,8,21}. En el niño sano suele tener un curso benigno con duración menor a 3 semanas^{8,14,15}.

La principal complicación es la neuralgia post-herpética, se presenta en 10-20% de los casos y es rara en pacientes menores de 40 años². En los niños, a diferencia del adulto, es infrecuente la presencia de dolor y la neuralgia post-herpética es excepcional; sin embargo, se ha reportado que la mayoría cursa con prurito en la metámera afectada e incluso pueden presentar prurito postherpético²². Los nervios más afectados son los cervicales y craneales²³. Otras complicaciones son sobreinfección bacteriana y compromiso ocular, el síndrome de Ramsay-Hunt es poco frecuente^{6,8,15,24}. En niños inmunocompetentes el HZ no suele ser inocuo; sin embargo, en Japón se reportaron 2 casos de meningitis en pacientes inmunocompetentes, en Alemania concluyen que 1 de cada 250 niños sanos con HZ se hospitalizan debido a complicaciones y en la India se reportó un caso de HZ recurrente en un niño con VIH positivo^{25,26,27,28}.

El diagnóstico es clínico, pero suele ser difícil en el periodo prodrómico. En pacientes con inmunosupresión puede presentar una distribución y evolución atípica requiriendo en ocasiones confirmar el diagnóstico por estudios de laboratorio, entre éstos el Test de Tzank, detección de anti-

genos y anticuerpos, inmunofluorescencia, cultivo viral y reacción en cadena de polimerasa^{6,19}.

El tratamiento debe enfocarse al control de los síntomas, impedir una infección secundaria y la administración precoz de antivirales. Éstos últimos deben de iniciarse idealmente dentro de las primeras 72 horas del cuadro agudo; sin embargo, aún después de este lapso de tiempo, si hay evidencia de lesiones nuevas, afección ocular, inmunosupresión o afección del nervio facial deberá administrarse el tratamiento^{2,6}. El aciclovir, famciclovir y valaciclovir han demostrado ser eficientes en reducir la duración del dolor y las lesiones, pero el famciclovir y valaciclovir tienen una mejor biodisponibilidad requiriendo una menor dosis. Pueden utilizarse corticoesteroides como prednisona, cuando hay daño de las ramas motoras¹⁹.

Con el advenimiento de la vacuna para el VVZ se pretendía eliminar la incidencia de HZ en la población pediátrica. Esta vacuna es derivada de virus vivos atenuados, está aprobada desde los 12 meses de vida en personas inmunocompetentes, reportándose una eficacia del 90 al 100% con una dosis vacunal. A pesar de su aplicación, seguimos observando casos de HZ en niños, incluso se han reportado casos provocados por la misma cepa vacunal, no obstante, son anecdóticos, leves y no presentan complicaciones^{8,29}. En Madrid, España se describieron

8 casos de HZ en pacientes pediátricos, previamente sanos, entre 18 meses y 5 años de edad, que habían sido vacunados previamente entre los 15 a 17 meses de vida³⁰.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio transversal, observacional y descriptivo de pacientes con HZ.

La población en estudio comprendió pacientes que se diagnosticaron con HZ en el Departamento de Dermatología y Micología del Centro de Investigación y Docencia en Ciencias de la Salud del Hospital Civil de Culiacán en Culiacán, Sinaloa, México en el periodo del año 2010 a 2020.

Se incluyeron pacientes menores de 16 años que acudieron a consulta de dermatología, en la cual se diagnosticó HZ con base a los aspectos clínicos derivados de anamnesis y exploración física. Se solicitó que tutores legales aceptaran participar en el estudio y proporcionaran de forma directa la información requerida para descripción de variables. Se excluyó a pacientes que no acudieron a la cita de control para valorar la duración de las lesiones, se negaron a participar en el estudio y que no contribuyeran con la información necesaria para la descripción de las variables estudiadas.

Las variables demográficas que se incluyeron son edad al momento del diagnóstico de HZ, género, la edad en que presentó varicela, estado inmunitario y presencia de comorbilidades al momento del diagnóstico. La edad al momento del diagnóstico se dividió en grupos de 0 a 4 años, 5 a 9 años y de 10 a 14 años, con fines descriptivos. Basándonos en estudios previos donde se reporta que el riesgo de HZ es mayor en niños que tuvieron una primoinfección de varicela en la edad de 1 a 2 años se dividió esta categoría en grupos de 0 a 1 año, 2 a 3 años y 4 a 6 años. El estado inmunitario y otras comorbilidades de los pacientes se determinaron por interrogatorio y exploración física.

Las variables clínicas que se estudiaron son topografía, morfología, metámera afectada, duración en días de las lesiones cutáneas, presencia de fiebre y sintomatología. La topografía se denominó según el área anatómica afectada. La morfología se agrupó según las lesiones elementales observadas al momento de la exploración física en: 1) eritema y pápulas, 2) eritema y vesículas, 3) eritema, vesículas y presencia de necrosis cutánea. Las metámeras se agruparon acorde al trayecto nervioso involucrado en craneal, cervical, torácica, lumbar y sacra. La sintomatología se describió acorde a lo referido por el paciente en las siguientes categorías: 1) asintomático, 2) prurito, 3) dolor leve, 4) dolor moderado, 5) dolor intenso. La presencia de fiebre se definió como temperatura mayor 38°C cuantificada por el tutor en cualquier momento

del curso de la enfermedad o personal de enfermería de la consulta; se clasificó en: 1) Ausencia de fiebre, 2) aparición de fiebre previa a las lesiones cutáneas, 3) fiebre que se presentó después de la aparición de las lesiones cutáneas, 4) fiebre que se presentó previamente y durante la aparición de las lesiones cutáneas. La duración de las lesiones fue cuantificada como número de días desde que se presentó la primera lesión hasta que solo se presentaron costras. Se utilizó estadística descriptiva, calculándose porcentajes y medidas de tendencia central para la presentación de resultados.

RESULTADOS

En el periodo de 2010 a 2020 se identificaron 90 pacientes con diagnóstico clínico de HZ, de los cuales 55.5% (n=50) correspondió al sexo masculino y 44.4% (n=40) al sexo femenino (fig. 1). La edad de presentación de los pacientes con HZ mínima fue de 3 años y la máxima de 14 años, 55.6% (n=50) con edad de 4 a 9 años, 34.4% (n=31) con 10 a 14 años y 10% (n=9) de 0 a 4 años (fig. 1). La edad media de la primoinfección por varicela fue 3.55 ± 1.06 años; el 33.5% (n=30) de los pacientes padeció varicela entre los 4 a 5 años, el 31% (n=28) entre los 2 a 3 años, 20.5% (n=18) entre los 0 a 1 años, y el 15.5% (n=14) entre los 6 a 7 años (fig. 2). El 100% de los pacientes se determinó inmunocompetente. El 62.2% (n=56) de los pacientes no presentó ninguna otra enfermedad al momento del diagnóstico de HZ, el 16.6% (n=15)

presentó infección de vías respiratorias aguda, el 3.3% (n=3) otitis, 3.3% impétigo, 3.3% dermatitis atópica y 11.1% (n=10) otras enfermedades: vitíligo, fractura de clavícula, fractura de radio-cúbito, fractura de fémur, luxación de cintura escapular, infección del tracto gastrointestinal y postoperatorio de apendicectomía. La topografía de las lesiones que se presentaron fue 60% (n=54) en tronco, en cabeza y cara en 14.4% (n=13), y 4.4% (n=3) en otras áreas hombro, abdomen y región genital, glúteo y muslo y glúteo. La morfología que se observó corresponde en un 77.7% (n=70) a eritema y vesículas (Fig. 3a), en 13.3% (n=12) eritema y pápulas, y en 9% (n=8) a eritema, vesículas y necrosis cutánea (Fig. 3 b y c). La metámera torácica T1 se afectó en el 58% (n=53), L1 y L5 en 6.6% (n=6) cada una, seguido de C2 con un 5.5% (n=5) y 4.4% (n=4) en otras metámeras: oftálmica (fig. 3d),

mandibular, y S1 (fig. 4). El síntoma predominante fue el dolor moderado en 28% (n=25) de los pacientes, seguido de prurito en 23% (n=21), 21% (n=19) se reportó asintomático, 17% (n=15) reportó dolor leve y solo 11% (n=10) refirió dolor intenso (fig.5). La fiebre estuvo ausente en el 50% (n=45) de los pacientes, 22.2% (n=20) presentó fiebre previa y durante las lesiones cutáneas, 18.8% (n=17) presentó fiebre durante las lesiones cutáneas y 8.8% (n=8) presentó fiebre previa a las lesiones cutáneas. La evolución en días fue de 4.1 en promedio, con un mínimo de un día y máximo de 7 días, el 28.8% de los pacientes presentó una duración de 3 días.

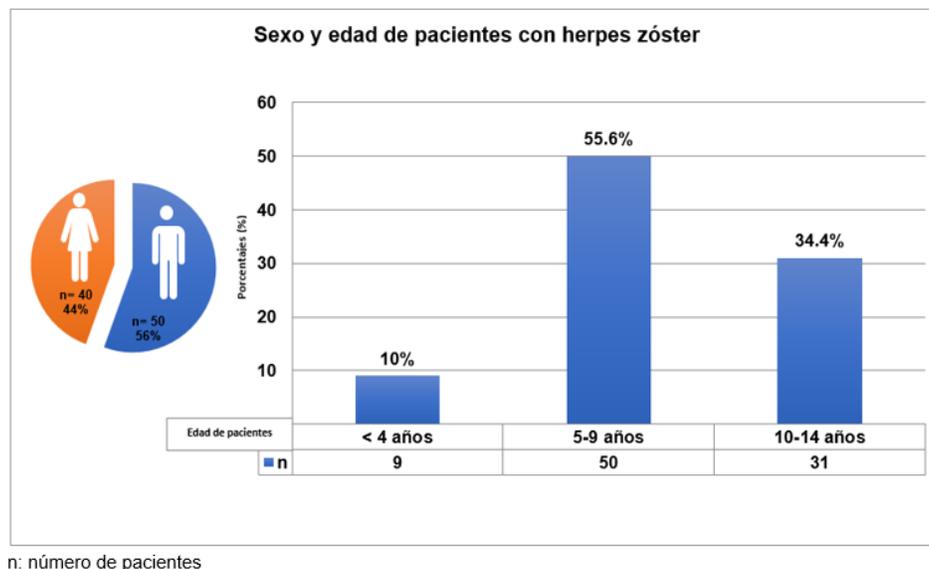


Figura 1. Sexo y edad de pacientes con Herpes zoster.

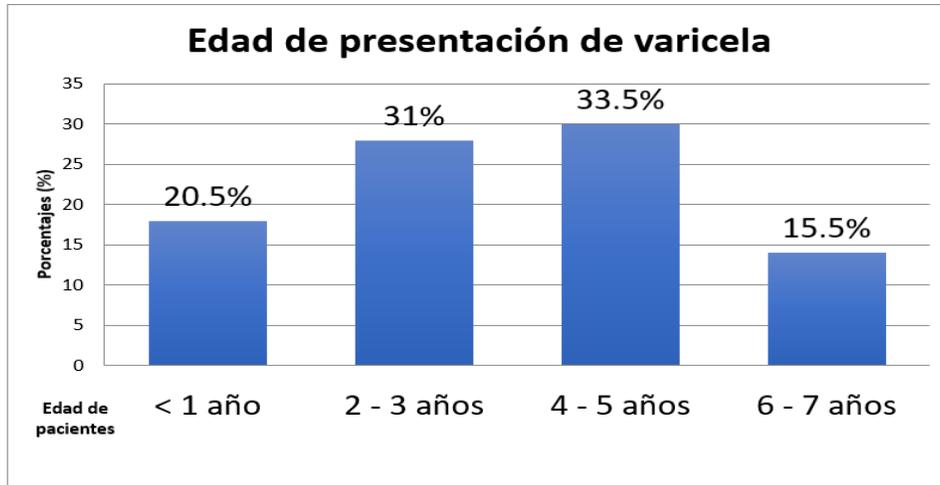


Figura. 2. Edad de presentación de varicela.



Figura. 3a. Eritema y vesículas.

Figura. 3b. Eritema, vesículas y necrosis en tronco.

Figura. 3c. Eritema, vesículas y necrosis en extremidad inferior derecha.

Figura. 3d. Eritema y vesículas a nivel de rama oftálmica izquierda.

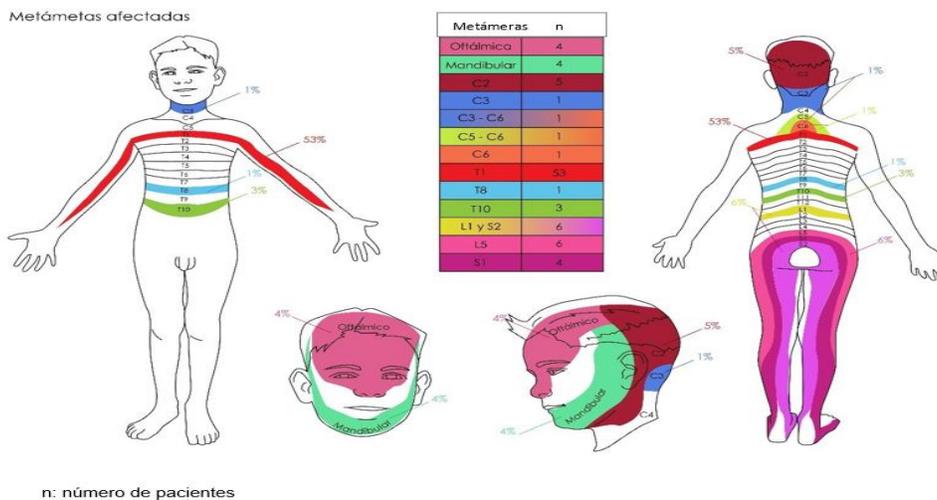


Figura. 4. Metámeras afectadas

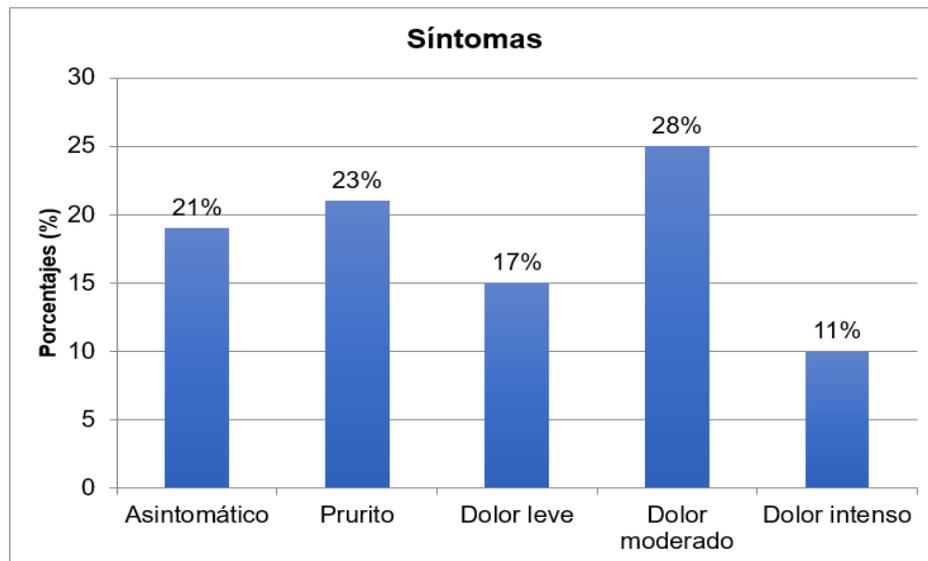


Figura. 5. Síntomas

DISCUSIÓN

El Herpes Zóster se ha considerado un padecimiento raro en la edad pediátrica y ha sido asociado con frecuencia a la inmunosupresión²². En la revisión bibliográfica solo encontramos reportes de casos sobre HZ en niños sanos en nuestro país^{19,31}.

Una serie de casos en Japón reportó que solo 34 de 92 niños con HZ (36.95%) eran niños sin inmunosupresión o enfermedad crónica²⁵. En Alemania una serie de casos de 244 niños hospitalizados por HZ encontró que 78 niños se encontraban inmunosuprimidos²⁷. En contraste, nuestro estudio encontramos que el 100% de los niños se consideró inmunocompetente; además el 62.2% no presentó ninguna comorbilidad al momento del diagnóstico. Otro dato significativo es que las comorbilidades encontradas fueron padecimientos no crónicos. Se ha reconocido que presentar varicela en el primer año de

vida es uno de los principales factores de riesgo para desarrollar HZ en la población pediátrica. Takayama y colaboradores reportan en una serie de casos, donde se observó en el grupo de niños inmunocompetentes que la edad media de presentación de varicela fue de 1.6 ± 1.8 años, mientras que nosotros encontramos una edad media de varicela de 3.55 ± 1.06 años, el 80% de los pacientes presentó varicela después de los 2 años de edad. El tórax fue el segmento corporal afectado con mayor frecuencia, concordado con los hallazgos en otras series de casos^{14,15,25,27}. En nuestro estudio solo el 21% de los pacientes se reportó asintomático, enfatizando que el curso asintomático de la enfermedad es infrecuente en nuestro medio, teniendo una evolución clínica similar a la presentación en adultos. Papadopoulos y colaboradores afirman que el dolor rara vez se presenta en niños, la frecuencia en la cual se presentó dolor en nuestros pacientes fue alta, reportando que

50 (55.5%) de 90 pacientes presentó dolor. Además, es importante señalar que la mitad de los pacientes presentó fiebre.

CONCLUSIONES

En este estudio encontramos que el herpes zoster tiene una predominancia de los casos en el sexo masculino, con una edad de presentación media de 4 a 9 años y edad de primoinfección por varicela a los 3 años. Todos los pacientes se determinaron inmunocompetentes. La enfermedad se manifestó morfológicamente en su mayoría como eritema y vesículas en el tronco, involucrando el territorio de la metámera T1, con un promedio de 4 días de evolución. La mayoría de los pacientes presentaron síntomas, siendo el dolor el síntoma predominante. Además, la mitad de ellos presentaron fiebre.

Referencias

1. Gnann JW, Jr., Whitley RJ. Clinical practice. Herpes zoster. *N Engl J Med*. 2002;347(5):340-6.
2. Volpi A, Gross G, Hercogova J, Johnson RW. Current management of herpes zoster: the European view. *Am J Clin Dermatol*. 2005;6(5):317-25.
3. Cohen JI. Herpes Zoster. *N Engl J Med*. 2013;369(3):255-63.
4. Gross G, Doerr HW. Herpes zoster guidelines of the German Dermatological Society. *J Clin Virol*. 2003;27(3):308-9.
5. Ligon BL. Thomas Huckle Weller MD: Nobel Laureate and research pioneer in poliomyelitis, varicella-zoster virus, cytomegalovirus, rubella, and other infectious diseases. *Semin Pediatr Infect Dis*. 2002;13(1):55-63.
6. Alonzo-Romero L. Herpes Zoster. *Dermatología Rev Mex*. 2011;55(1):24-37.
7. Allevato M. Herpes Zoster. *Act Terap Dermatol*. 2006;29:354.
8. Rius-Peris J, Sáinz MM, Calvo EC, Nieto LG, Cañas JT. Herpes zóster en pediatría. Revisión de la bibliografía a propósito de un caso. *Acta Pediatr Esp*. 2010;68(11):564-8.
9. Weinmann S, Chun C, Schmid DS, Roberts M, Vandermeer M, Riedlinger K, et al. Incidence and clinical characteristics of herpes zoster among children in the varicella vaccine era, 2005-2009. *J Infect Dis*. 2013;208(11):1859-68.
10. Song H, Morley KW, Trowbridge RM, Butler DC, Liang MG, Gellis SE, et al. Herpes zoster at the vaccination site in immunized healthy children. *Pediatr Dermatol*. 2018;35(2):230-3.
11. Weinmann S, Naleway AL, Koppolu P, Baxter R, Belongia EA, Hambidge SJ, et al. Incidence of Herpes Zoster Among Children: 2003-2014. *Pediatrics*. 2019;144(1).
12. Prabhu S, Sripathi H, Gupta S, Prabhu M. Childhood herpes zoster: a clustering of ten cases. *Indian J Dermatol*. 2009;54(1):62-4.
13. Insinga RP, Itzler RF, Pellissier JM, Saddier P, Nikas AA. The incidence of herpes zoster in a United States administrative database. *J Gen Intern Med*. 2005;20(8):748-53.

14. Nikkels AF, Nikkels-Tassoudji N, Pierard GE. Revisiting childhood herpes zoster. *Pediatr Dermatol*. 2004;21(1):18-23.
15. Feder HM, Jr., Hoss DM. Herpes zoster in otherwise healthy children. *Pediatr Infect Dis J*. 2004;23(5):451-7; quiz 8-60.
16. Hernandez PO, Javed S, Mendoza N, Lapolla W, Hicks LD, Tyring SK. Family history and herpes zoster risk in the era of shingles vaccination. *J Clin Virol*. 2011;52(4):344-8.
17. Thomas SL, Hall AJ. What does epidemiology tell us about risk factors for herpes zoster? *Lancet Infect Dis*. 2004;4(1):26-33.
18. Gershon AA. Varicella-zoster virus infections. *Pediatr Rev*. 2008;29(1):5-10; quiz 1.
19. Alcivar JKS, García GO, Pareyón LA-R. Herpes zoster en un niño inmunocompetente. *Dermatol Rev Mex*. 2012;56(6):437-40.
20. Salleras M, Dominguez A, Soldevila N, Prat A, Garrido P, Torner N, et al. Contacts with children and young people and adult risk of suffering herpes zoster. *Vaccine*. 2011;29(44):7602-5.
21. Leung AK, Robson WL, Leong AG. Herpes zoster in childhood. *J Pediatr Health Care*. 2006;20(5):300-3.
22. Papadopoulos AJ, Birnkrant AP, Schwartz RA, Janniger CK. Childhood herpes zoster. *Cutis*. 2001;68(1):21-3.
23. Kurlan JG, Connelly BL, Lucky AW. Herpes zoster in the first year of life following postnatal exposure to varicella-zoster virus: four case reports and a review of infantile herpes zoster. *Arch Dermatol*. 2004;140(10):1268-72.
24. Makzal Z, Edwards M. Herpes zoster ophthalmicus in a 1-year-old child. *BMJ Case Rep*. 2017;2017.
25. Takayama N, Yamada H, Kaku H, Minamitani M. Herpes zoster in immunocompetent and immunocompromised Japanese children. *Pediatr Int*. 2000;42(3):275-9.
26. Itoh N, Motokura K, Kumakura A, Hata D, Hata A. Herpes zoster meningitis in immunocompetent children: Two case reports and a literature review. *Pediatr Int*. 2017;59(10):1116-8.
27. Grote V, von Kries R, Rosenfeld E, Belohradsky BH, Liese J. Immunocompetent children account for the majority of complications in childhood herpes zoster. *J Infect Dis*. 2007;196(10):1455-8.
28. Ganga Devi NP, Rathinam SN, Ramachandran R, Swaminathan S. Recurrent herpes zoster in early childhood. *Indian J Pediatr*. 2007;74(8):774-6.
29. Kim K-H, Choi YJ, Song K-H, Park WB, Jeon J-H, Park S-W, et al. Genotype of varicella-zoster virus isolates in South Korea. *J Clin Microbiol*. 2011;49(5):1913-6.
30. Caro-Gutierrez D, Lopez-Estebarez JL, Naz-Villalba E, Ayala-Bernaldo de Quiros L. Herpes zoster in children vaccinated against varicella-zoster virus: experience in our hospital. *Actas Dermosifiliogr*. 2015;106(4):329-31.
31. Fernández-Quiñones Y, Sánchez-Linares V. Herpes zoster in an infant. *Dermatol Rev Mex*. 2015;59(1):39-42.

Inhibición in vitro del crecimiento de *enterococcus faecalis* empleando cementos para endodoncia

In vitro inhibition of the growth of *enterococcus faecalis* using endodontic sealers

Armenta-Molina Josue¹, Olivares-Acosta Ivan², Candolfi-Arballo Ofelia^{3*}

1. Pasante de Servicio Social Profesional en Investigación en Programa educativo de Cirujano dentista en la Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Autónoma de Baja California.
2. Cirujano dentista, Maestro en Ciencias de la Salud. Especialista en Endodoncia. Coordinador del área de endodoncia. Profesor de Asignatura en la Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Autónoma de Baja California. Profesionista en la práctica privada.
3. Licenciada en Biología, Maestra en Ciencias en Microbiología. Profesora de Tiempo Completo e Investigadora en la Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Autónoma de Baja California.

***Autor de correspondencia:** Ofelia Candolfi-Arballo.

Boulevard Universitario No. 1000, Valle de las Palmas, Tijuana, Baja California, México. C.P. 22260. Tel: (6651041766). Correo electrónico: ocandolfi@uabc.edu.mx

DOI <http://dx.doi.org/10.28960/revmeduas.2007-8013.v12.n4.004>

Recibido 08 de septiembre 2022, aceptado 25 de octubre 2022

RESUMEN

Objetivo: Evaluar la inhibición del crecimiento de la bacteria *Enterococcus faecalis* (ATCC® 29212™) en presencia de cementos selladores (CS) utilizados en tratamientos endodónticos mediante experimentación in vitro. **Materiales y Métodos:** Se empleó un diseño metodológico de tipo experimental basado en ensayos de laboratorio. Se utilizó el método de difusión en agar para analizar la actividad antibacteriana de tres CS: EndoSequence (BC Sealer), AHPlus (Dentsply De Trey) y Sealapex (Kerr). Se organizaron los datos y se graficaron los resultados. **Resultados:** Se obtuvo una mayor inhibición del crecimiento bacteriano con el cemento AHPlus (1.50 mm), seguido de EndoSequence (1.10 mm), el CS Sealapex mostró muy poca actividad inhibitoria de *E. faecalis* (0.2 mm). **Conclusión:** La inhibición del crecimiento de *E. faecalis* por la presencia de los CS utilizados en endodoncia fue distinta entre sí, existe variabilidad importante en la capacidad antibacteriana de los CS analizados, los hallazgos de este estudio confirman los datos reportados en otros estudios, mientras que para algunos cementos fueron contrastantes. **Palabras clave:** *Enterococcus faecalis*, inhibición bacteriana, cementos endodónticos.

ABSTRACT

Objective: To evaluate the inhibition of the growth of *Enterococcus faecalis* bacteria (ATCC® 29212™) in the presence of sealer cements (CS) used in endodontic treatments by means of in vitro experimentation. **Materials and Methods:** An experimental methodological design based on laboratory tests was used. The agar diffusion method was used to analyze the antibacterial activity of three CS: Endosequence (BC Sealer), AHPlus (Dentsply De Trey) and Sealapex (Kerr). The data were organized and the results were plotted. **Results:** The highest inhibition of bacterial growth was obtained with AHPlus cement (1.50 mm), followed by Endosequence (1.10 mm), the CS Sealapex showed very little inhibitory activity of *E. faecalis* (0.2 mm). **Conclusion:** The inhibition of the growth of *E. faecalis* by the presence of the CS used in endodontics was different from each other, there is significant variability in the antibacterial capacity of the CS analyzed, the findings of this study confirm the data reported in other studies, while for some cements were contrasting.

Keywords: *Enterococcus faecalis*, bacterial inhibition, endodontic cements.

INTRODUCCIÓN

El objetivo primario del tratamiento de conductos radiculares en endodoncia es preservar la integridad de las estructuras periapicales y, en caso de no existir, dar los medios propicios para devolver el estado de salud¹.

Las bacterias y sus bioproductos son el principal factor etiológico en la patología pulpar y periapical, por lo tanto, la desinfección de forma eficiente del sistema de conductos radiculares es determinante en el éxito endodóntico^{1,2}.

El tratamiento de conductos comprende varios pasos operatorios que juntos forman una cadena tan fuerte como su eslabón más débil, esos pasos operatorios son: la conformación, que implica dar una forma geométrica específica al sistema de conductos radiculares, la desinfección mediante agentes irrigantes bactericidas y la obturación, la principal función de este último paso de obturación es impedir la filtración y proliferación de bacterias mediante el sellado de los conductos radiculares previamente conformados³, este proceso se realiza con materiales que promueven la reparación apical y eviten propagación de las bacterias que pudieran encontrarse en zonas inaccesibles como tubulillos dentinarios, conductos laterales y conductos accesorios; mediante un sellado estable y tridimensional que no interfiera con el proceso de reparación⁴.

Se han recomendado un gran número de materiales para la obturación del sistema de conductos radiculares. La mayoría de las técnicas emplean un material sólido como la gutapercha y un cemento sellador. Independientemente del material sólido, un cemento es esencial para cada técnica y ayuda a lograr un sellado eficiente⁵.

Los cementos selladores son una interfaz entre el material de obturación sólido y la pared de dentina. Los selladores también ocupan espacios e irregularidades en el conducto radicular, los conductos laterales y accesorios, además de los espacios entre los conos de gutapercha

accesorios utilizados en la técnica de compactación lateral. Además de servir como lubricantes durante el proceso de obturación⁶.

De acuerdo con los postulados de Grossman, definidos por primera vez en 1988, los requisitos ideales de un cemento sellador son: la habilidad para adherirse a la superficie radicular tridimensionalmente, no citotóxico y bien tolerado por los tejidos periradiculares, buena estabilidad dimensional, no reabsorbible, insoluble en tejidos orales, soluble con disolventes, fácil de manipular, buena radiopacidad, que no produzca corrosión, proveer un sellado hermético, no pigmentar la estructura, y ser bacteriostático o bactericida⁷.

La periodontitis apical es producto de la interacción entre los diferentes microorganismos presentes en las infecciones intraradiculares. Una de las principales causas de fracaso en endodoncia es la presencia de especies bacterianas, un claro ejemplo de este grupo es *Enterococcus faecalis*⁶, la cual es una bacteria gram positiva, comensal en el tracto gastrointestinal de los seres humanos. Se ha encontrado con frecuencia en los dientes con fracaso endodóntico en valores de prevalencia que van del 30 al 90%, además de tener nueve veces más probabilidades de encontrarse en este tipo de casos que en los casos de infecciones primarias⁸.

Una característica notable de *E. faecalis* la constituye su capacidad para sobrevivir y crecer en microambientes que pudieran ser inadecua-

dos para un gran número de bacterias, esta capacidad de resistencia por parte de *E. faecalis* en microambientes complejos está relacionada con la supervivencia en los sistemas de conductos radiculares de dientes que han sido sometidos a tratamiento endodóntico y en los cuales los nutrientes son limitados⁸, éste es el motivo por el cual esta especie bacteriana es excelente para observar la capacidad bactericida o bacteriostática de diferentes materiales de uso endodóntico.

Los cementos de más uso en el área de endodoncia son los formulados a partir de óxido de zinc y eugenol, hidróxido de calcio, selladores a base de resina y los nuevos selladores biocerámicos⁹. A pesar de las afirmaciones de los fabricantes sobre las ventajas de cada clase de selladores y artículos científicos que los respaldan¹⁰⁻¹⁴, es importante generar más evidencia científica que demuestre la superioridad de un cemento sobre otro en cuanto a sus características utilidad se refiere, especialmente su capacidad antibacteriana.

Cementos a base de hidróxido de calcio.

Se crearon con la intención de incorporar las buenas propiedades biológicas del hidróxido de calcio a los selladores, evitando al mismo tiempo su rápida reabsorción en el periápice y en el interior del conducto. Se sugiere que el efecto antimicrobiano del hidróxido de calcio se produce por su capacidad de liberar iones Hidroxilo y por tener un pH alto. Lamentablemente

estas acciones no se han demostrado. Se requiere solubilidad para la liberación de hidróxido de calcio y que su actividad sea constante, lo anterior es inconsistente con el propósito de un sellador^{3,15-19}.

Cementos selladores a base de resina.

Fueron introducidos en la práctica endodóntica por sus características favorables, como la adhesión a la estructura dentaria, largo tiempo de trabajo, facilidad de manipulación y buen sellado²⁰.

Cementos selladores biocerámicos.

Son biocompatibles, no producen respuesta inmunológica periapical, son estables en ambientes biológicos y no sufren contracción. Poseen la capacidad de producir hidroxiapatita durante su proceso de fraguado, generando un enlace químico entre la dentina y el material de obturación. Son fáciles de usar, ya que poseen un tamaño de partícula menor a 2 μm , lo que permite ser usados en una jeringa pre mezclada, presentan además un pH muy alcalino durante las primeras 24 horas lo que se traduce a una elevada actividad antimicrobiana²¹⁻²³.

Se ha estudiado con anterioridad la actividad antimicrobiana de cementos selladores frente a distintas bacterias^{10,11,13,15,19,24}, específicamente frente a *E. faecalis*²⁵⁻³², sin embargo, es importante probar la actividad antimicrobiana de cementos novedosos empleados en la actualidad y comparar su efectividad.

El objetivo de este estudio fue evaluar la inhibición del crecimiento de la bacteria *Enterococcus faecalis* (ATCC® 29212™) en presencia de cementos selladores utilizados en tratamientos endodónticos mediante experimentación in vitro.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se empleó un diseño metodológico de tipo experimental basado en ensayos de laboratorio. Se utilizó el método de Difusión en agar (Kirby Bauer)³³⁻³⁵, para analizar la actividad antibacteriana de tres cementos selladores de diferente composición: Endosequence (BC Sealer), AHPlus (Dentsply De Trey) y Sealapex (Kerr) (Cuadro 1). A continuación, se describen las principales etapas del trabajo de laboratorio.

Cuadro 1. Características de los cementos selladores endodónticos utilizados en el estudio.

Característica	AH Plus	Sealapex Root Canal Sealer	Endosequence
Composición	<p><i>Pasta A:</i> resina epóxica, tungstato de calcio, óxido de circonio, sílice, pigmentos de óxido de hierro.</p> <p><i>Pasta B:</i> aminas, tungstato de calcio, óxido de circonio, sílice, aceite de silicona</p>	Hidróxido de calcio polimérico sin eugenol	Óxido de circonio, silicatos de calcio, fosfato de calcio monobásico, hidróxido de calcio, agentes de relleno y espesantes
Empresa	Dentsply De Trey	Kerr	BC Sealer
Lote	1810000794	7081108	19001SP

Preparación del medio de cultivo.

Se empleó el medio de cultivo Agar Muller-Hinton (Becton Dickinson®), se preparó con las instrucciones que indica el fabricante; se mantuvo a temperatura ambiente una hora antes de utilizarlo.

Preparación del inóculo.

Se utilizó el método de suspensión directa de colonias, a partir de una placa de cultivo de 24 horas de la bacteria *Enterococcus faecalis* (ATCC® 29212™) se seleccionaron primeramente de 4 a 6 colonias y se ajustó el inóculo a una turbidez equivalente al 0.5 de la escala de MacFarland, se utilizó vórtex durante 15-20 segundos para homogenizar.

Inoculación de las placas.

Durante los primeros 15 minutos posteriores al ajuste del inóculo, se introdujo un asa bacteriológica dentro de la suspensión y se recolectó una cantidad con la cual se inocularon las placas de agar previamente preparadas con la técnica de inoculación en césped, sin dejar ninguna zona libre del agar. Se dejaron secar de 3 a 5 minutos para posteriormente depositar los discos.

Colocación de los discos con cementos en el medio de cultivo.

Los discos de papel filtro se impregnaron con cada cemento, preparados según las indicacio-

nes del fabricante, con pinzas estériles se colocaron manualmente de 5 a 6 discos equidistantes por placa de agar, presionando ligeramente la parte superior del disco asegurando que hicieran contacto perfectamente con la superficie del agar. Posteriormente, las placas se colocaron en incubación de forma invertida a 37 grados centígrados, en atmósfera aeróbica por 24 horas.

Lectura de los resultados.

Se midieron las zonas de completa inhibición del crecimiento bacteriano con un vernier o regla, contra una superficie oscura bajo luz reflejada sobre el respaldo de la caja de Petri sin remover la tapa. El punto final de inhibición completa del crecimiento se estimó a simple vista. Los tres cementos que se utilizaron para esta investigación se encuentran descritos en el cuadro 1 donde se indica la composición, el lote y la marca de la empresa que los desarrolla.

RESULTADOS

Se emplearon 3 cementos selladores: Endosequence (BC Sealer), AHPlus (Dentsply De Trey) y Sealapex (Kerr) (Cuadro 1), se replicaron ensayos con un total de 20 repeticiones para cada uno de ellos (n=60), donde se midieron los halos de inhibición de crecimiento de la bacteria *Enterococcus faecalis* (ATCC® 29212™) la medición incluyó el diámetro del disco y el halo de inhibición que se observó desde el margen externo del disco que contenía

el cemento, teniendo como punto final de medición la aparición de las colonias de bacterias.

El cemento sellador que mostró un halo de inhibición de crecimiento bacteriano mayor fue AH Plus (Figura 1), seguido por EndoSequence (Figura 2), que, aunque tuvo variaciones menores en los resultados, mostró inhibición de manera constante.

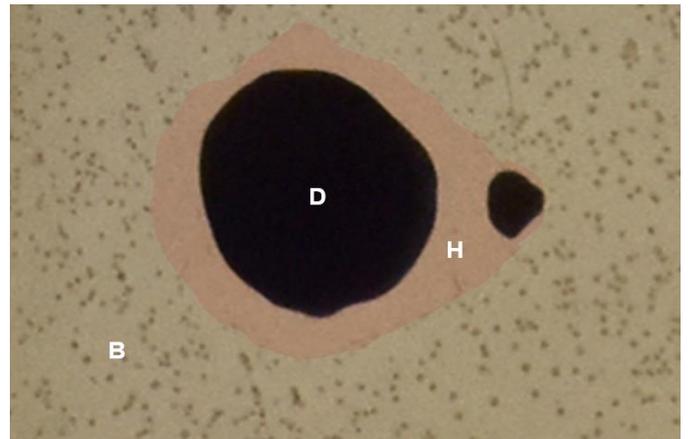


Figura 1. Inhibición de crecimiento de *E. faecalis* por parte del cemento sellador AH Plus, se observa una zona bien delimitada alrededor del disco impregnado con el sellador (se resaltó en color claro la zona donde no existió crecimiento bacteriano). D: Disco, H: Halo, B: Unidades formadoras de colonias de *E. faecalis*.

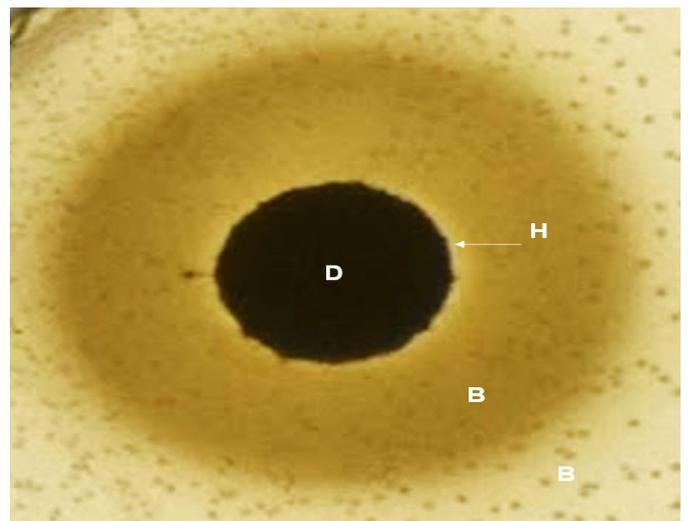


Figura 2. Inhibición de crecimiento de *E. faecalis* por parte del cemento sellador Endosequence, se observa una zona libre de bacterias (puntos) alrededor del disco impregnado con el sellador. D: Disco, H: Halo (flecha), B: Unidades formadoras de colonias de la bacteria

El cemento sellador cuya inhibición del crecimiento de *E. faecalis* fue prácticamente nula fue Sealapex, ya que solo en una medición resultó tener 1 mm de inhibición del margen del disco a la aparición de las unidades formadoras de colonia de las bacterias, solo en ese caso se consideró el diámetro del disco (7 mm en total), mientras que en todas las demás mediciones la inhibición fue prácticamente inexistente (1.4 mm en promedio de todas las mediciones) (Figura 3 y 4).

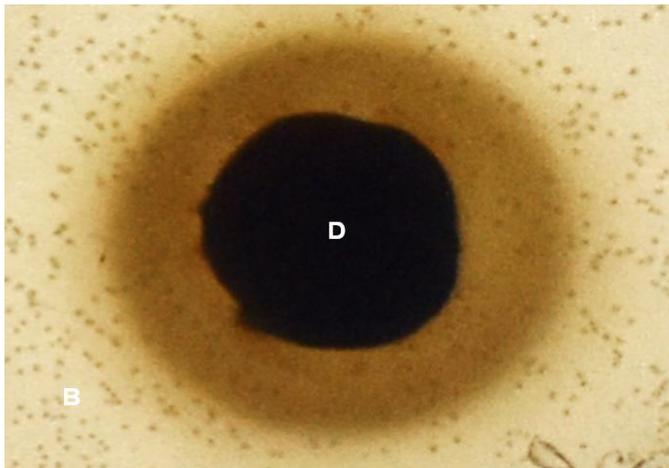


Figura 3. Inhibición de crecimiento de *E. faecalis* prácticamente nulo por parte del cemento sellador Sealapex, se observan unidades formadoras de colonias (puntos) alrededor del disco impregnado con sellador. D: Disco. B: Unidades formadoras de colonias de la bacteria

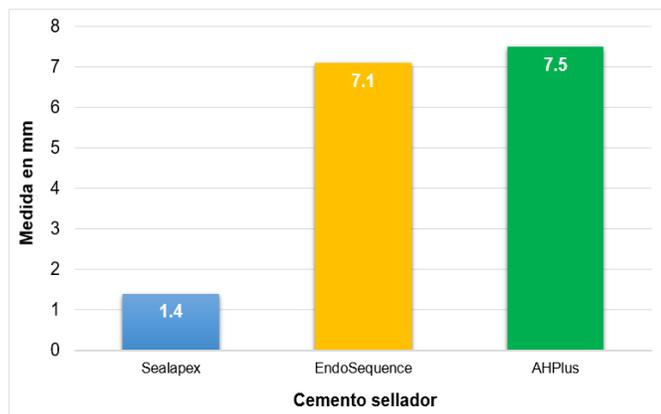


Figura 4. Promedio de las medidas de los halos de inhibición de crecimiento de *E. faecalis* que mostraron los cementos selladores analizados (medidas en mm).

DISCUSIÓN

La mayoría de los fracasos en un tratamiento endodóntico resultan ser por la ineficiencia en el proceso de desinfección de los conductos, así como la complejidad de realizar el proceso, sobre todo en los conductos accesorios¹⁸. Cada vez se realizan mejoras en los protocolos químico mecánicos para aumentar la efectividad en la desinfección, siendo los cementos una parte muy importante ya que con el sellado se busca inhibir el crecimiento de bacterias que pueden ocasionar fracasos en el tratamiento y comprometer la salud del paciente³⁰.

En esta investigación se analizó, mediante experimentación in vitro, la inhibición del crecimiento bacteriano ocasionada por cementos utilizados en tratamientos endodónticos, dentro de los principales hallazgos se demostró que el cemento AHPlus tiene una buena actividad antibacteriana, no así en el caso del cemento Sealapex, posiblemente se requieran hacer más pruebas con diferentes concentraciones para poder evaluar la eficiencia en su uso.

Los resultados fueron constantes para los tres cementos (n=20) en todos los ensayos.

Resultados similares fueron descritos por Poggio y colaboradores (2017), donde el cemento AHPlus presentó una importante inhibición de crecimiento bacteriano (1.2mm), en comparación con Sealapex (0.2mm)³⁰. Para el caso del cemento EndoSequence, Singh y colaboradores (2019) resaltaron que la medida promedio

de la inhibición fue de 14.4mm¹⁰, significativamente mayor a la mostrada en éste ensayo donde se obtuvieron medidas menores y el promedio resultó de 7.1 mm, se conserva la capacidad de inhibición bacteriana pero sugiere continuar con el análisis de este material en próximas investigaciones.

Un estudio que contrasta los resultados que se presentan es el de Barbosa y colaboradores (2020), ya que, aunque muestra resultados midiendo parámetros distintos a los de este estudio (UFC/ml vs inhibición de UFC en medio sólido), resultó mayor crecimiento de células bacterianas en presencia del cemento AHPlus (9.16 UFC/ml), por su parte, EndoSequence mostró menos crecimiento bacteriano (8.82 UFC/ml) y Sealapex arrojó el menor número de bacterias (8.75 UFC/ml), lo cual indica que la mayor inhibición la presentó Sealapex¹⁸, contrario a lo observado en éste estudio.

Los hallazgos de Heredia *et al.* (2017) muestran resultados relativamente diferentes, ya que observaron un halo de inhibición de 6 mm con el cemento Sealapex³⁶, mientras que en los resultados de este estudio fue prácticamente nula la inhibición, en este caso es importante hacer notar la naturaleza del cemento, porque aunque se observó un halo de 6 mm en el cemento a base de hidróxido de calcio (Sealapex), se sigue conservando un efecto inhibitorio mayor en cementos a base de resina como Topseal (7.7 mm)³⁶ o AHplus (7.5 mm en este estudio) lo que sugiere que la naturaleza y del cemento podría

ser clave para inferir su capacidad inhibitoria, independientemente de la empresa que lo elabora³⁶.

Los tres cementos que se evaluaron son los más utilizados en el medio académico y profesional donde se desarrolló la presente investigación, siendo ésta una de las razones principales por las cuales se eligió evaluarlos, sin embargo, existe gran variabilidad de cementos que se podrían analizar proponiendo nuevas preguntas a responder para investigaciones posteriores, adicionalmente, será importante utilizar diferentes métodos y otros microorganismos para observar y evaluar la inhibición bacteriana en otros modelos.

El beneficio de contar con el mejor agente antibacteriano para sellar los conductos endodónticos es muy importante en el resultado final del tratamiento. Medir la inhibición del crecimiento bacteriano permite al profesionalista elegir la mejor opción y utilizarla en la práctica clínica, tanto en el medio privado como en los tratamientos realizados en la comunidad universitaria, favoreciendo la disminución casos de fracaso endodóntico por contaminación.

CONCLUSIÓN

La inhibición del crecimiento de *E. faecalis* por la presencia de los cementos selladores utilizados en endodoncia fue distinta entre sí, demostrando que existe variabilidad importante en la

capacidad antibacteriana de los cementos selladores analizados. Los hallazgos de este estudio confirman los datos reportados en otros estudios con los cementos AHPlus y Endo-Sequence, mientras que para Sealapex algunos de los resultados fueron contrastantes generando oportunidades de análisis en investigaciones posteriores.

Referencias

1. Sundqvist G. Bacteriological studies of necrotic dental pulps [Internet]. Vol. 7. Umea, Sweden; 1976. Disponible en: <http://www.diva-portal.org/smash/get/diva2:719968/FULLTEXT02>
2. Kakehashi S, Stanley HR, Fitzgerald RJ. The effects of surgical exposures of dental pulps in germ-free and conventional laboratory rats. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1965;20:340–9.
3. Ng Y-L, Mann V, Rahbaran S, Lewsey J, Gulabivala K. Outcome of primary root canal treatment: systematic review of the literature. Part 2. Influence of clinical factors. *Int Endod J.* 2008;41(1):6–31.
4. Hugh CL, Walton RE, Facer SR. Evaluation of intracanal sealer distribution with 5 different obturation techniques. *Quintessence Int.* 2005;36(9):721–9.
5. American Association of Endodontists. Guide to Clinical Endodontics [Internet]. 2013. Disponible en: <https://www.aae.org/specialty/clinical-resources/guide-clinical-endodontics/>
6. Hargreaves KM, Berman LH. Cohen's Pathways of the pulp. 11a ed. St Louis, Vasa: Elsevier; 2016.
7. Gopikrishna V, Grossman LI, Chandra BS. Grossman's endodontic practice. [Internet]. 13va. Canada; 2020 [citado el 21 de enero de 2022]. 526 p. Disponible en: <https://dokumen.pub/grossmans-endodontic-practice-9789389859928.html>
8. Sjögren U, Figdor D, Spångberg L, Sundqvist G. The antimicrobial effect of calcium hydroxide as a short-term intracanal dressing. *Int Endod J.* 1991;24(3):119–25.
9. Komabayashi T, Colmenar D, Cvach N, Bhat A, Primus C, Imai Y. Comprehensive review of current endodontic sealers. *Dent Mater J.* 2020;39(5):703–20.
10. Singh G, Gupta I, Elshamy FMM, Boreak N, Homeida HE. In vitro comparison of antibacterial properties of bioceramic-based sealer, resin-based sealer and zinc oxide eugenol based sealer and two mineral trioxide aggregates. *Eur J Dent.* 2016;10(3):366–9.
11. Hasheminia M, Razavian H, Mosleh H, Shakerian B. In vitro evaluation of the antibacterial activity of five sealers used in root canal therapy. *Dent Res J.* 2017;14:62.
12. Colombo M, Poggio C, Dagna A, Meravini M-V, Riva P, Trovati F, et al. Biological and physico-chemical properties of new root canal sealers. *J Clin Exp Dent.* 2018;10(2):e120–6.
13. Shin J-H, Lee D-Y, Lee S-H. Comparison of antimicrobial activity of traditional and new developed root sealers against pathogens

- related root canal. *J Dent Sci.* 2018;13(1):54–9.
14. Kharouf N, Arntz Y, Eid A, Zghal J, Sauro S, Haikel Y, et al. Physicochemical and Antibacterial Properties of Novel, Premixed Calcium Silicate-Based Sealer Compared to Powder-Liquid Bioceramic Sealer. *J Clin Med.* 2020;9(10):E3096.
15. Nirupama DN, Nainan MT, Ramaswamy R, Muralidharan S, Usha HHL, Sharma R, et al. In Vitro Evaluation of the Antimicrobial Efficacy of Four Endodontic Biomaterials against *Enterococcus faecalis*, *Candida albicans*, and *Staphylococcus aureus*. *Int J Biomater.* 2014;2014:383756.
16. Donnermeyer D, Bürklein S, Dammaschke T, Schäfer E. Endodontic sealers based on calcium silicates: a systematic review. *Odontol.* 2019;107(4):421–36.
17. Lim M, Jung C, Shin D-H, Cho Y, Song M. Calcium silicate-based root canal sealers: a literature review. *Restor Dent Endod.* 2020;45(3):e35.
18. Barbosa VM, Pitondo-Silva A, Oliveira-Silva M, Martorano AS, Rizzi-Maia C de C, Silva-Sousa YTC, et al. Antibacterial Activity of a New Ready-To-Use Calcium Silicate-Based Sealer. *Braz Dent J.* 2020;31(6):611–6.
19. Bose R, Ioannidis K, Foschi F, Bakhsh A, Kelly RD, Deb S, et al. Antimicrobial Effectiveness of Calcium Silicate Sealers against a Nutrient-Stressed Multispecies Biofilm. *J Clin Med.* 2020;9(9):2722.
20. Azar NG, Heidari M, Bahrami ZS, Shokri F. In vitro cytotoxicity of a new epoxy resin root canal sealer. *J Endod.* agosto de 2000;26(8):462–5.
21. Zhang W, Li Z, Peng B. Ex vivo cytotoxicity of a new calcium silicate-based canal filling material. *Int Endod J.* 2010;43(9):769–74.
22. Raghavendra SS, Jadhav GR, Gathani KM, Kotadia P. Bioceramics in endodontics – a review. *J Istanbul Univ Fac Dent.* 2017;51(3 Suppl 1):S128–37.
23. Šimundić Munitić M, Budimir A, Jakovljević S, Anić I, Bago I. Short-Term Antibacterial Efficacy of Three Bioceramic Root Canal Sealers Against *Enterococcus faecalis* Biofilms. *Acta Stomatol Croat.* 2020;54(1):3–9.
24. Huang Y, Li X, Mandal P, Wu Y, Liu L, Gui H, et al. The in vitro antimicrobial activities of four endodontic sealers. *BMC Oral Health.* 2019;19.
25. Du T, Wang Z, Shen Y, Ma J, Cao Y, Haapasalo M. Combined Antibacterial Effect of Sodium Hypochlorite and Root Canal Sealers against *Enterococcus faecalis* Biofilms in Dentin Canals. *J Endod.* 2015;41(8):1294–8.
26. Wang Z, Shen Y, Haapasalo M. Dentin extends the antibacterial effect of endodontic sealers against *Enterococcus faecalis* biofilms. *J Endod.* 2014;40(4):505–8.
27. Bukhari S, Karabucak B. The Antimicrobial Effect of Bioceramic Sealer on an 8-week Matured *Enterococcus faecalis* Biofilm Attached to Root Canal Dentinal Surface. *J Endod.* 2019;45(8):1047–52.

28. AlShwaimi E, Bogari D, Ajaj R, Al-Shahrani S, Almas K, Majeed A. In Vitro Antimicrobial Effectiveness of Root Canal Sealers against *Enterococcus faecalis*: A Systematic Review. *J Endod*. 2016;42(11):1588–97.
29. Alsubait S, Albader S, Alajlan N, Alkhunaini N, Niazy A, Almahdy A. Comparison of the antibacterial activity of calcium silicate- and epoxy resin-based endodontic sealers against *Enterococcus faecalis* biofilms: a confocal laser-scanning microscopy analysis. *Odontol*. 2019;107(4):513–20.
30. Poggio C, Trovati F, Ceci M, Colombo M, Pietrocola G. Antibacterial activity of different root canal sealers against *Enterococcus faecalis*. *J Clin Exp Dent*. 2017;9(6):e743–8.
31. Šimundić Munitić M, Poklepović Peričić T, Utrobičić A, Bago I, Puljak L. Antimicrobial efficacy of commercially available endodontic bioceramic root canal sealers: A systematic review. *PloS One*. 2019;14(10):e0223575.
32. Prestegard H, Portenier I, Ørstavik D, Kayaoglu G, Haapasalo M, Endal U. Antibacterial activity of various root canal sealers and root-end filling materials in dentin blocks infected ex vivo with *Enterococcus faecalis*. *Acta Odontol Scand*. 2014;72(8):970–6.
33. Bauer AW, Kirby WM, Sherris JC, Turck M. Antibiotic susceptibility testing by a standardized single disk method. *Am J Clin Pathol*. 1966;45(4):493–6.
34. García-Rodríguez JA, Cantón R, García-Sánchez JE, Gomez-Lus ML, Martínez Martínez L, Rodríguez-Avial C, et al. Procedimientos en Microbiología Clínica. Métodos básicos para el estudio de la sensibilidad a los antimicrobianos. [Internet]. Picazo JJ, editor. 2000. Disponible en: <https://www.seimc.org/contenidos/documentoscientificos/procedimientosmicrobiologia/seimc-procedimientomicrobiologia11.pdf>
35. Cona E. Condiciones para un buen estudio de susceptibilidad mediante test de difusión en agar. *Rev Chil Infectol* [Internet]. 2002 [citado el 27 de marzo de 2022];19. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182002019200001&lng=en&nrm=iso&tln g=en
36. Heredia-Veloz D, Abad-Coronel D, Villavicencio-Caparó E. Eficacia antibacteriana de tres selladores endodónticos frente al *Enterococcus faecalis*. *Rev Estomatol Hered*. 2017;27(3):132.

Relación del índice triglicéridos / lipoproteína de alta densidad con alteraciones en la función renal en sujetos aparentemente sanos

Relationship of the triglycerides / high-density lipoprotein index with changes in renal function in apparently healthy subjects

Blanca Guadalupe Baez-Duarte^{1*}, Irma Zamora-Gínez¹, Adriana Nieva-Vázquez², Karla Hilsen García-Aragón³, Saúl Odín Rodríguez-Ramírez⁴, Guillermo Aguayo-Munguía⁴.

1. Doctora en Ciencias Químicas, Profesor Investigador de la Maestría en Ciencias Médicas e Investigación de la Facultad de Medicina de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, Puebla, México.
2. Doctora en Ciencias Químicas, Profesor Investigador del Complejo Regional Sur de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, Puebla, México.
3. Doctora en Ciencias Ambientales, Profesor de tiempo completo de la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad Autónoma de Tlaxcala, Tlaxcala, México.
4. Médico cirujano y partero, alumno de la maestría en Ciencias Médicas e Investigación de la Facultad de Medicina de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla.

***Autor de correspondencia:** Baez Duarte Blanca Guadalupe.
Benemérita Universidad Autónoma de Puebla,
Av. 13 sur 2702 Col. Volcanes, C.P. 72410, Puebla, Puebla, México.
Correo electrónico: blanca.baez@correo.buap.mx

DOI <http://dx.doi.org/10.28960/revmeduas.2007-8013.v12.n4.005>

Recibido 05 de mayo 2022, aceptado 30 de septiembre 2022

RESUMEN

Objetivo: Determinar la relación que existe entre el índice TG/HDL y los niveles de urea, nitrógeno ureico en sangre (BUN), creatinina, relación BUN/creatinina, AcUr, índice AcUr/Creatinina y tasa de filtración glomerular (TFG) en sujetos aparentemente sanos.

Métodos: Se diseñó un estudio transversal, prolectivo y analítico. El índice TG/HDL se calculó dividiendo los valores de los TG entre los de HDL. Los parámetros bioquímicos se determinaron de acuerdo con los protocolos establecidos por el laboratorio clínico del Hospital Universitario de Puebla. Se utilizó el programa estadístico NCSS 12. **Resultados:** En el estudio participaron 295 sujetos, con una edad de 41.3±12.6 años, al dividirse la muestra en 4 grupos de acuerdo con los cuartiles del índice TG/HDL se observó que conforme aumentan los valores del índice también lo hacen los niveles de creatinina, de la relación BUN/creatinina, AcUr, el índice AcUr/Creatinina y la TFG; se observó una correlación significativa entre el índice TG/HDL y la relación BUN/creatinina, AcUr, índice AcUr/Creatinina y con la TFG, incluso después de ajustar por sexo y edad. **Conclusiones:** El índice TG/HDL se relaciona con indicadores de daño renal.

Palabras clave: índice TG/HDL, daño renal, índice ácido úrico/creatinina, síndrome metabólico.

SUMMARY

Objective: To determine the relationship between the TG/HDL index and the levels of urea, blood urea nitrogen (BUN), creatinine, BUN/creatinine ratio, UrAc, UrAc/Creatinine index and glomerular filtration rate (GFR) in subjects apparently healthy.

Methods: The TG/HDL ratio was calculated by dividing the TG values by the HDL values. The biochemical parameters were determined according to the protocols established by the clinical laboratory of the University Hospital of Puebla. **Results:** 295 subjects, aged 41.3±12.6 years, participated in the study. When the sample was divided into 4 groups according to the quartiles of the TG/HDL index, it was observed that as the index values increase, so do the levels of creatinine, BUN/creatinine ratio, UrAc, the UrAc/Creatinine ratio and GFR; a significant correlation was observed between the TG/HDL ratio and the BUN/creatinine ratio, UrAc, UrAc/Creatinine ratio and with GFR even after adjusting for sex and age. **Conclusions:** The TG/HDL index is related to indicators of kidney damage.

Keywords: TG/HDL ratio, kidney damage, uric acid/creatinine ratio, metabolic syndrome

INTRODUCCIÓN

El índice triglicéridos/lipoproteína de alta densidad (TG/HDL) se ha sugerido como marcador de riesgo cardiovascular (RCV)¹ y se ha asociado con diabetes² y con síndrome metabólico

(SMet)³. En estudios previos realizados por nuestro grupo de investigación se ha reportado una asociación entre este índice y la presencia del SMet, así como con enzimas antioxidantes y marcadores de RCV^{4,5}.

Por otro lado, en un estudio realizado en Brasil, se reportó una asociación entre el índice TG/HDL y los altos niveles de ácido úrico (AcUr) independiente del SMet y de la obesidad⁶. El AcUr es producto final del catabolismo de las bases púricas y ha sido asociado con diferentes enfermedades como la diabetes, hipertensión arterial, enfermedad aterosclerótica y RCV⁷. Así mismo, el aumento en los niveles de AcUr, creatinina, urea, nitrógeno ureico en la sangre (BUN) y la disminución de la relación BUN/creatinina son manifestaciones de daño renal originado por un proceso degenerativo crónico, los cuales correlacionan con algunos componentes del SMet⁸. Por otro lado, el índice AcUr/Creatinina se ha sugerido aumenta conforme disminuye la tasa de filtración glomerular (TFG) y se ha asociado con una disminución en la función renal en pacientes con diabetes tipo 2⁹ y con el aumento en la incidencia de SMet y sus componentes¹⁰.

Existen estudios que han reportado una relación entre el índice TG/HDL y la enfermedad cardiovascular en personas con enfermedad renal crónica¹¹, sin embargo, se desconoce la relación de estas variables indicativas de daño renal con el índice TG/HDL en población aparentemente sana; es por esto por lo que el objetivo de este estudio es determinar la relación que existe entre el índice TG/HDL y los niveles de urea, BUN, creatinina, relación BUN/creatinina, AcUr, índice AcUr/Creatinina y TFG en sujetos aparentemente sanos.

MATERIALES Y MÉTODOS

Sujetos

Se diseñó un estudio transversal, prolectivo y analítico, en el que participaron sujetos del centro de México. Sujetos con historia clínica incompleta, con diagnóstico previo de enfermedades inflamatorias, endócrinas y crónicas (excepto obesidad, hipertensión y dislipidemia) fueron excluidos del estudio, así como aquellos sujetos con tratamiento farmacológico, fumadores o con dependencia al consumo de alcohol y personas embarazadas o en periodo de lactancia.

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación Científica de la Facultad de Medicina de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla (número de registro 570) y se obtuvo el consentimiento informado firmado por todos los sujetos participantes en el estudio.

Caracterización clínica

Se determinó el índice de masa corporal (IMC) mediante una báscula electrónica digital (Modelo HBF-514C Sensor Full Body; Omron). Sujetos con peso normal se consideraron con un IMC $<25 \text{ kg/m}^2$, sobrepeso con un IMC ≥ 25 y $<30 \text{ kg/m}^2$ y obesidad con un IMC $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ ¹². La circunferencia de cintura (CC) se midió en el punto medio entre el punto más alto de la cresta ilíaca y el punto más bajo del margen costal en la línea axilar media, empleando una cinta métrica antropométrica que no se estira. La presión arterial (PA) se determinó en una posición de sentado y después de 5 minutos de reposo,

usando un baumanómetro (Microlife AG, Heerbrugg, Switzerland) y un estetoscopio (3M Littmann Classic II; Neuss, Germany).

Caracterización bioquímica

Se tomaron muestras sanguíneas después de un ayuno de 10 a 12 horas mediante venopunción. Se realizó la determinación de glucosa de ayuno, TG, HDL, BUN, urea, creatinina, relación BUN/creatinina y AcUr de acuerdo con los protocolos convencionales de laboratorio del Hospital Universitario de Puebla de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla (BUAP) y fueron determinados utilizando el Architect System (Architect I 2000 SR; Abbott Laboratories). La tasa de filtración glomerular (TFG) se calculó de acuerdo con la fórmula de Cockcroft-Gault utilizando la calculadora de la Sociedad Española de Nefrología¹³. El índice TG/HDL se calculó dividiendo los niveles de TG entre los de HDL y el índice AcUr/creatinina se calculó dividiendo los niveles de AcUr entre los de creatinina.

Análisis estadístico

Para determinar la normalidad de la distribución de las variables se utilizó la prueba de Curtosis. Se formaron grupos de acuerdo con los cuartiles del índice TG/HDL quedando conformados el grupo 1 con valores ≤ 2.1 , grupo 2 > 2.1 y ≤ 3.5 , grupo 3 > 3.5 y ≤ 5.9 , grupo 4 > 5.9 ; las variables se compararon mediante la prueba de ANOVA de una vía de Kruskal-Wallis. Se realizó análisis de correlación mediante la prueba de rangos de

Spearman. Los datos fueron analizados mediante el paquete estadístico NCSS 12 Statistical Software (2018). NCSS, LLC. Kaysville, Utah, USA, ncss.com/software/ncss. Se consideró como significativo un valor de $p \leq 0.05$.

RESULTADOS

En el estudio participaron 295 sujetos, con una edad de 41.3 ± 12.6 años, de los cuales el 57.3% fueron mujeres y 42.7% hombres; 33.7% presentaron normopeso, 43.1% sobrepeso y 23.2% obesidad. Las características generales de los sujetos de estudio se presentan en el Cuadro 1.

Cuadro 1. Características generales de los sujetos de estudio

Variable	Media \pm DE	Mediana	Mínimo - Máximo
CC (cm)	91.8 \pm 11.7	90.5	64.0 – 135.6
PA sistólica (mmHg)	113.9 \pm 13.0	110.0	80.0 – 180.0
PA diastólica (mmHg)	74.3 \pm 9.6	70.0	40.0 – 110.0
Glucosa de ayuno (mg/dL)	94.9 \pm 21.8	93.0	50.0 – 322.0
TG (mg/dL)	177.3 \pm 112.6	149.0	40.0 – 823.0
HDL (mg/dL)	45.2 \pm 15.5	43.9	10.0 – 110.1
Índice TG/HDL	4.9 \pm 4.9	3.5	0.6 – 53.4
BUN (mg/dL)	13.3 \pm 3.5	13.0	6.0 – 29.0
Urea (mg/dL)	28.4 \pm 7.4	27.8	9.7 – 62.1
Creatinina (mg/dL)	0.8 \pm 0.2	0.8	0.4 – 1.5
Relación BUN/Creatinina	16.6 \pm 4.7	15.7	8.1 – 35.0
AcUr (mg/dL)	5.4 \pm 1.4	5.3	1.0 – 11.4
Índice AcUr/Creatinina	6.7 \pm 1.7	7.0	3.0 – 13.0
TFG (mL/min)	111.0 \pm 30.3	106.1	40.4 – 250.7

DE, desviación estándar; CC, circunferencia de cintura; PA, presión arterial; TG, triglicéridos; HDL, lipoproteína de alta densidad; BUN, nitrógeno ureico en la sangre; AcUr, ácido úrico; TFG, tasa de filtración glomerular.

Al dividirse la muestra en 4 grupos de acuerdo con los cuartiles del índice TG/HDL se observó que conforme aumentan los valores del índice también lo hacen los niveles de creatinina, de la relación BUN/creatinina, AcUr, el índice AcUr/Creatinina y la TFG; así como un aumento en los valores de CC, PA y glucosa de ayuno (Cuadro 2).

Cuadro 2. Características de los sujetos de estudio de acuerdo con el índice TG/HDL

Variable	Grupo 1 n = 154	Grupo 2 n = 145	Grupo 3 n = 147	Grupo 4 n = 149	p
Edad (años)	40.9 ± 14.0 (40.0)	42.1 ± 12.2 (42.0)	41.1 ± 12.4 (40.0)	41.1 ± 11.7 (40.0)	0.682
CC (cm)	84.8 ± 9.9 (84.5)a	91.5 ± 12.0 (89.7)b	94.1 ± 10.4 (93.0)c	97.0 ± 10.8 (96.0)d	<0.001
PA sistólica (mmHg)	111.2 ± 11.4 (110.0)a	113.2 ± 12.7 (110.0)a	114.3 ± 13.1 (120.0)b	117.2 ± 14.2 (110.0)b	0.009
PA diastólica (mmHg)	71.9 ± 9.3 (70.0)a	73.8 ± 9.6 (70.0)ab	75.1 ± 9.9 (75.0)b	76.5 ± 9.6 (80.0)b	<0.001
Glucosa de ayuno (mg/dL)	89.7 ± 9.8 (89.0)a	92.2 ± 11.9 (93.0)b	98.2 ± 26.1 (95.0)bc	99.9 ± 30.3 (94.0)c	<0.001
BUN (mg/dL)	13.4 ± 3.7 (13.0)	13.3 ± 3.3 (13.0)	13.2 ± 3.4 (13.0)	13.5 ± 3.4 (13.0)	0.969
Urea (mg/dL)	28.6 ± 8.1 (27.8)	28.2 ± 7.2 (27.8)	28.2 ± 7.4 (27.8)	28.6 ± 6.9 (27.8)	0.968
Creatinina (mg/dL)	0.8 ± 0.2 (0.8)a	0.8 ± 0.2 (0.8)a	0.9 ± 0.2 (0.9)b	0.9 ± 0.2 (0.9)b	<0.001
Relación BUN/Creatinina	17.9 ± 5.2 (17.5)a	16.9 ± 4.5 (16.5)a	15.7 ± 4.1 (14.5)b	15.1 ± 4.0 (14.6)b	<0.001
AcUr (mg/dL)	4.6 ± 1.3 (4.3)a	5.3 ± 1.4 (5.0)b	5.6 ± 1.3 (5.6)c	6.0 ± 1.3 (6.0)d	<0.001
Índice AcUr/Creatinina	6.3 ± 1.7 (6.0)a	6.9 ± 1.8 (7.0)b	6.9 ± 1.6 (7.0)b	7.0 ± 1.6 (7.0)b	0.004
TFG (mL/min)	104.0 ± 27.6 (102.2)a	111.2 ± 29.5 (106.3)b	115.6 ± 30.5 (110.3)b	115.3 ± 33.3 (108.0)b	0.028

CC, circunferencia de cintura; PA, presión arterial; BUN, nitrógeno ureico en la sangre; AcUr, ácido úrico; TFG, tasa de filtración glomerular. DE, desviación estándar.
Los resultados se presentan como media ± DE (mediana).
Prueba de Kruskal-Wallis/ANOVA de una vía.
Diferente letra (a, b, c, d) en la fila indica diferencia significativa entre grupos.

Por otro lado, se observó una correlación significativa entre el índice TG/HDL y la creatinina, relación BUN/creatinina, el AcUr y el índice AcUr/Creatinina; sin embargo, al ajustar por sexo y edad solo permaneció significativa la correlación con la relación BUN/creatinina, con el AcUr, con el índice AcUr/Creatinina y la TFG; también se observó como el índice TG/HDL correlacionó con PA diastólica, CC y glucosa de ayuno (Cuadro 3).

Cuadro 3. Correlación del índice TG/HDL con los indicadores de daño renal y con componentes del SMet.

Índice TG/HDL		
Variable	rho/*	p
BUN	0.0071/0.0632	0.222
Urea	0.0144/-0.0562	0.2777
Creatinina	0.2997/0.9120	0.0774
Relación BUN/Creatinina	-0.2466/-0.1447	0.005
AcUr	0.4072/0.2695	<0.001
Índice AcUr/Creatinina	0.1584/0.1721	0.003
TFG	0.159/0.124	0.016
CC	0.4313/0.3611	<0.001
PA sistólica	0.2087/0.0769	0.061
PA diastólica	0.2943/0.098	0.017
Glucosa	0.2452/0.1907	<0.001

AcUr, ácido úrico; BUN, nitrógeno ureico en la sangre; CC, circunferencia de cintura; PA, presión arterial; TG, triglicéridos; HDL, lipoproteína de alta densidad; TFG, tasa de filtración glomerular.
Prueba de correlación de Spearman.
*Datos ajustados por sexo y edad.

DISCUSIÓN

En estudios previos realizados por nuestro grupo de investigación se demostró que el índice TG/HDL correlacionó de manera significativa con un marcador de RCV (proteína C reactiva ultrasensible) y con la actividad de enzimas

antioxidantes como superóxido dismutasa y glutatión peroxidasa⁴, así como que se asoció con la presencia de SMet⁵. En el presente estudio y hasta nuestro conocimiento, se presenta por primera vez evidencia sobre la relación del índice TG/HDL con creatinina, relación BUN/Creatinina, AcUr, el índice AcUr/Creatinina y con la TFG en sujetos aparentemente sanos, en donde se muestra que conforme aumentan los valores del índice TG/HDL también aumentan los indicadores de daño renal.

En un estudio realizado en sujetos con diabetes que recibieron seguimiento por 4.9 años se reportó que el índice TG/HDL se asoció con mortalidad por enfermedad cardiovascular, pero que cuando se ajustó por función renal se perdió la significancia¹⁴; en otro estudio también realizado en pacientes con diabetes se reportó que el riesgo de niveles elevados de AcUr fue mayor conforme aumentó el índice TG/HDL y se le sugirió como factor de riesgo para complicaciones diabéticas, entre ellas la enfermedad renal¹⁵.

Por otro lado, en sujetos aparentemente sanos mayores de 18 años se reportó que a mayores valores del índice TG/HDL mayor riesgo de enfermedad renal crónica y se sugirió como herramienta útil para detectar a sujetos con perfil cardiometabólico de riesgo que necesitan monitoreo para prevenir esta enfermedad¹⁶. Así mismo, en sujetos aparentemente sanos que fueron evaluados por 7 años, se reportó que los niveles de TG y HDL predicen el incremento en

el desarrollo de enfermedad renal¹⁷. Específicamente en México, existe un estudio en personas aparentemente sanas en las que se observó que conforme aumentan los niveles de AcUr también aumentan los niveles de TG, PA, CC, y disminuyen los de HDL¹⁸ y en otro estudio también en población mexicana se reportó una correlación entre los niveles de AcUr y HDL⁸. Estos estudios concuerdan con lo reportado en el nuestro, lo que sugiere que al aumentar los valores del índice TG/HDL aumentan los indicadores de daño renal.

Lo anterior se relaciona con lo reportado en un estudio realizado en sujetos procedentes de China, quienes fueron evaluados por 11 años, en donde se encontró que el índice AcUr/Creatinina se asoció con RCV a través de los diferentes grados de función renal, los autores mencionan que la asociación está mediada parcialmente por los TG, entre otros parámetros bioquímicos¹⁹. En otro estudio se reportó que los valores del índice AcUr/Creatinina aumentaron conforme aumentó la obesidad central, los niveles de TG, PA y disminuyen los niveles de HDL²⁰. En nuestro estudio conforme aumentaron los niveles del índice TG/HDL también lo hicieron los valores del índice AcUr/Creatinina, además de que se encontró una correlación significativa entre estos dos índices incluso después de ajustarse por sexo y edad.

Por un lado, los niveles de creatinina son un indicador que permite detectar pequeños cam-

bios en la TFG, etapas tempranas de enfermedad renal crónica y recientemente se ha asociado con mayor RCV; sus niveles elevados se corresponden con los de AcUr, el cual indica función renal alterada y también se ha sugerido como predictor de SMet y eventos cardiovasculares²⁰. Se ha sugerido que los mecanismos que vinculan al AcUr y Creatinina con el RCV incluyen al estrés oxidativo e inflamación, senescencia y apoptosis de células endoteliales, inducción de la proliferación de células de músculo liso vascular, alteración en el metabolismo de lípidos, entre otros¹⁹.

Tomando en consideración la información presentada se sugiere que los niveles elevados del índice TG/HDL se relacionan con factores de RCV previamente reportados por el grupo de investigación como se mencionó anteriormente, y ahora también con marcadores de daño renal, por lo que su uso en la práctica clínica permitirá identificar a sujetos no solo con RCV sino con riesgo de alteraciones en la función renal; el detectar a tiempo a estos sujetos permitirá establecer estrategias para prevenir muertes prematuras como resultado de la confluencia de estas dos enfermedades.

Algunas limitaciones de este estudio incluyen el que no podamos establecer causalidad entre las variables de interés por el propio diseño, consideramos que es necesario en investigaciones futuras incluir otros factores como los hábitos dietéticos, presencia de menopausia, actividad física, entre otras variables.

CONCLUSIONES

Los resultados de este estudio indican que existe una relación entre el RCV y las alteraciones en la función renal evidenciada mediante la relación del índice TG/HDL e indicadores de daño renal como creatinina, AcUr, relación BUN/Creatinina, índice AcUr/Creatinina y TFG en población aparentemente sana.

Agradecimiento

Este estudio se llevó a cabo en la Facultad de Medicina y el Hospital Universitario de Puebla de la BUAP. Se agradece el compromiso y dedicación de los químicos, nutriólogos, médicos y al personal que participaron en este proyecto de investigación, especialmente al director del Hospital Universitario de Puebla, Dr. Eulalio Morales Palacios, a la M.C. Susana Pérez Fernández, a la administradora de Farmacias Universitarias Fleming, Mtra. María de los Ángeles Benítez Simontes, y al jefe de comercialización Farmacias Universitarias Fleming, M.B.A. Juan Miguel Roldán Flores. También agradecemos el patrocinio provisto por la Vicerrectoría de Investigación y Estudios de Posgrado de la BUAP a través de las convocatorias de Proyectos VIEP.

Referencias

1. Tejera CH, Minnier J, Fazio S, Safford MM, Colantonio LD, Irvin MR, et al. High triglyceride to HDL cholesterol ratio is associated with increased coronary heart disease among White but not Black adults. *Am J Prev Cardiol.* 2021;7:100198.

2. Chen Z, Hu H, Chen M, Luo X, Yao W, Liang Q, et al. Association of Triglyceride to high-density lipoprotein cholesterol ratio and incident of diabetes mellitus: a secondary retrospective analysis based on a Chinese cohort study. *Lipids Health Dis.* 2020;19(1):33.
3. Von Bibra H, Saha S, Hapfelmeier A, Müller G, Schwarz P. Impact of the triglyceride/High-density lipoprotein cholesterol ratio and the hypertriglyceremic-waist phenotype to predict the metabolic syndrome and insulin resistance. *Horm Metab Res.* 2017;49(07):542–9.
4. Baez-Duarte BG, Ríos-fuentes J del C, Zamora-Gínez I, Mendoza-Carrera F, Briones-Rojas R. Relationship of triglycerides/high density lipoprotein-cholesterol index with antioxidant defense and outstanding association with high sensitive C-reactive protein in Mexican subjects. *IJPHCS.* 2018;5(2):169–79.
5. Baez-Duarte BG, Zamora-Gínez I, González-Duarte R, Torres-Rasgado E, Ruiz-Vivanco G, Pérez-Fuentes R, et al. Triglyceride/high-density lipoprotein cholesterol (TG/HDL-C) index as a reference criterion of risk for metabolic syndrome (MetS) and low insulin sensitivity in apparently healthy subjects. *Gac Med Mex.* 2017;153(2):152–8.
6. Keenan T, Blaha MJ, Nasir K, Silverman MG, Tota-Maharaj R, Carvalho JAM, et al. Relation of Uric Acid to Serum Levels of High-Sensitivity C-Reactive Protein, Triglycerides, and High-Density Lipoprotein Cholesterol and to Hepatic Steatosis. *Am J Cardiol.* 2012;110(12):1787–92.
7. Vargas G. Ácido úrico y Síndrome metabólico: “causa o efecto.” *Arch Med Fam.* 2017;19(4):155–69.
8. Campos-Mondragón MG, Oliart-Ros RM, Méndez-Machado GF, Angulo-Guerrero O. Síndrome Metabólico y su correlación con los niveles séricos de urea, creatinina y ácido úrico en adultos de Veracruz. *Rev Biomed.* 2010;21(2):67–75.
9. Kawamoto R, Ninomiya D, Kikuchi A, Akase T, Kasai Y, Ohtsuka N, et al. Serum uric acid to creatinine ratio is a useful predictor of renal dysfunction among diabetic persons. *Diabetes Metab Syndr.* 2019 May 1;13(3):1851–6.
10. Kim MS, Shin KA. Serum uric acid to creatinine ratio as a predictor of metabolic syndrome in healthy adults men. *Korean J Clin Lab Sci.* 2019 Mar 31;51(1):42–9.
11. Sonmez A, Yilmaz MI, Saglam M, Unal HU, Gok M, Cetinkaya H, et al. The role of plasma triglyceride/high-density lipoprotein cholesterol ratio to predict cardiovascular outcomes in chronic kidney disease. *Lipids Health Dis.* 2015;14(1):29.
12. American Diabetes Association. Obesity management for the treatment of Type 2 Diabetes: Standards of medical care in Diabetes—2021. *Diabetes Care.* 2021;44(Suppl1):S100–10.
13. Sociedad Española de Nefrología. Calculadora de función renal [Internet]. 2022 [cited 2022 Apr 20]. Available from: <https://www.senefro.org/modules.php?name=calcfg>

14. Zoppini G, Targher G, Negri C, Stoico V, Gemma ML, Bonora E. Usefulness of the triglyceride to high-density lipoprotein cholesterol ratio for predicting mortality risk in type 2 diabetes: Role of kidney dysfunction. *Atherosclerosis*. 2010;212(1):287–91.
15. Xi Y, Liu YY, Qin W. The predictive value of TG/HDL-C and TyG index for hyperuricemia in T2DM patients. *Med Tiajín*. 2021;49(6):603–8.
16. Ho CI, Chen JY, Chen SY, Tsai YW, Weng YM, Tsao YC, et al. Relationship between TG/HDL-C ratio and metabolic syndrome risk factors with chronic kidney disease in healthy adult population. *Clin Nutr*. 2015;34(5):874–80.
17. Bae JC, Han JM, Kwon S, Jee JH, Yu TY, Lee MK, et al. LDL-C/apoB and HDL-C/apoA-1 ratios predict incident chronic kidney disease in a large apparently healthy cohort. *Atherosclerosis*. 2016;251:170–6.
18. González-Chávez A, Elizondo-Argueta S, Amancio-Chassin O. Relación entre síndrome metabólico e hiperuricemia en población aparentemente sana. *Rev Med Hosp Gen Méx*. 2011;74(3):132–7.
19. Wang A, Tian X, Wu S, Zuo Y, Chen S, Mo D, et al. Metabolic factors mediate the association between serum uric acid to serum creatinine ratio and cardiovascular disease. *J Am Heart Assoc*. 2021;10(23):23054.
20. Al-Daghri NM, Al-Attas OS, Wani K, Sabico S, Alokail MS. Serum uric acid to creatinine ratio and risk of metabolic syndrome in Saudi type 2 diabetic patients. *Sci Rep*. 2017;7(1):12104.

Sobrepeso y obesidad en población joven de la región Ciénega del estado de Michoacán

Overweight and obesity in the young population of the Cienega region of the state of Michoacán

Miguel Angel Trujillo-Rojas¹, José Miguel Moreno-Ortiz¹, Jorge Adrián Ramírez de Arellano-Sánchez², Emilio Heraclio Lora-Fierro³, Marco Antonio Valdez-Flores⁴, Ruth Ramírez-Ramírez⁵*

1. Instituto de Genética Humana "Dr. Enrique Corona Rivera". Departamento de Biología Molecular y Genómica. Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara. Sierra Mojada 950, Col. Independencia, Guadalajara, Jalisco, C.P. 44340.
2. Instituto de Investigación en Ciencias Biomédicas. Departamento de Biología Molecular y Genómica. Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara. Sierra Mojada 950, Col. Independencia Guadalajara, Jalisco, C.P. 44340.
3. Médico Adscrito al servicio de Traumatología y Ortopedia, Centro de Investigación y Docencia en Ciencias de la Salud-Hospital Civil de Culiacán.
4. Centro de Investigación Aplicada a la Salud Pública, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Sinaloa. Calle Sauces S/N, Fraccionamiento Los Fresnos, Culiacán Rosales, Sinaloa, C.P. 80019.
5. Departamento de Biología Celular y Molecular. Centro Universitario de Ciencias Biológicas y Agropecuarias, Universidad de Guadalajara. Camino Ramón Padilla 2100, Nextipac, Zapopan, Jalisco, C.P. 44600.

*Autor de correspondencia: Dra. en C. Ruth Ramírez Ramírez.

Departamento de Biología Celular y Molecular. Centro Universitario de Ciencias Biológicas y Agropecuarias, Universidad de Guadalajara. Camino Ramón Padilla 2100, Nextipac, Zapopan, Jalisco, C.P. 44600.

DOI <http://dx.doi.org/10.28960/revmeduas.2007-8013.v12.n4.006>

Recibido 10 de octubre de 2022, aceptado 14 de noviembre de 2022

RESUMEN

Objetivo. Describir la frecuencia de sobrepeso y obesidad en adultos jóvenes de la región Ciénega del estado de Michoacán.

Metodología. Estudio descriptivo en el que se analizaron 105 individuos jóvenes de la región Ciénega del estado de Michoacán. En cada uno de los participantes se evaluaron las variables: peso, estatura, IMC, circunferencia de cintura-cadera, pliegues cutáneos, glucosa y presión arterial. Para el análisis estadístico se utilizó estadística descriptiva. La comparación entre grupos se realizó con t de Student. La comparación de porcentajes se realizó con la prueba exacta de Fisher. **Resultados.** La edad promedio de los entrevistados fue de 23 años. Se observaron diferencias significativas entre hombres y mujeres respecto a las variables de: peso, estatura, IMC, cintura, relación cintura-cadera y presión arterial sistólica y diastólica. De acuerdo al IMC, los varones presentaron una tendencia mayor para el desarrollo de sobrepeso y obesidad, sin embargo, cuando se considera la circunferencia de cintura y la relación cintura-cadera, esta tendencia es mayor en mujeres. **Conclusión.** En este estudio, tomando en cuenta diversos parámetros los varones mostraron un mayor índice de sobrepeso y obesidad. Considerando que la población analizada son jóvenes, es importante evaluar el estilo de vida para evitar futuras complicaciones.

Palabras clave: obesidad, sobrepeso, México, jóvenes, estilo de vida.

ABSTRACT

Aim. To describe the frequency of overweight and obesity in young adults in the Cienega region of the state of Michoacán. **Material and methods.** Descriptive study in which 105 young individuals from the Cienega region of the state of Michoacán were analyzed. The following variables were evaluated in each of the participants: weight, height, BMI, waist-hip circumference, skinfolds, glucose, and blood pressure. For the statistical analysis, descriptive statistics were estimated. The comparison between groups was made with t test. The comparison of percentages was performed with Fisher's exact. **Results.** The average age of the interviewees was 23 years. Significant differences were observed between men and women regarding the variables of weight, height, BMI, waist, waist-hip ratio, and systolic and diastolic blood pressure. According to the BMI, men presented a greater tendency to develop overweight and obesity; however, when considering waist circumference and waist-hip ratio, this tendency is greater in women. **Conclusion.** In this study group, considering various parameters, men showed a higher rate of overweight and obesity. considering that the population analyzed were young individuals, it is important to evaluate lifestyle to avoid future complications.

Key Words: obesity, overweight, Mexico, young population, lifestyle

Introducción

La obesidad es una enfermedad caracterizada por una acumulación excesiva de tejido graso que puede ser identificada a través del índice de masa corporal (IMC), este establece sobrepeso si es mayor o igual a 25 y obesidad siendo mayor o igual a 30¹. Alrededor del 30% de la población mundial padece sobrepeso y obesidad, una tendencia que va al alza². En México la prevalencia de sobrepeso y obesidad en adultos es de 39% y 36% respectivamente. En Michoacán, el 75.5% de los adultos padece obesidad³. La obesidad ha sido considerada como una enfermedad multifactorial en la que aspectos genéticos y ambientales son relevantes para su desarrollo y progresión⁴. Por otro lado, la obesidad es considerada como un factor de riesgo para el desarrollo de enfermedades crónicas como cáncer, diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2), hipertensión arterial, enfermedades cardiovasculares, etc.⁵ En México, las comorbilidades asociadas a la obesidad contribuyen a un gran porcentaje de mortalidad, discapacidad y muerte prematura en la población⁶. Por lo que el propósito del presente estudio se centró en describir la frecuencia de sobrepeso y obesidad en población joven de la región Ciénega del estado de Michoacán.

METODOLOGÍA

Se realizó un estudio observacional, descriptivo, en el cual se analizaron 105 individuos jóvenes, incluidos por muestreo no probabilístico.

Los participantes fueron mayores de 18 años, todos residentes y originarios de la región Ciénega del estado de Michoacán. En cada uno de los participantes se determinaron las siguientes variables:

Peso: se determinó utilizando una báscula *Health O meter HAB180KD-01 Y093NT*, con la persona de pie, los datos se registraron en kilogramos.

Estatura: se midió con una escuadra en posición vertical, con los talones juntos, los brazos al lado del cuerpo y de espaldas a una superficie plana. El registro se hizo en metros y centímetros.

IMC: se determinó utilizando los criterios de la OMS, 1) Bajo peso <18.5; 2) Normal 18.5 a 24.9; 3) Sobrepeso 25 a 29.9; 4) Obesidad ≥ 30 : grado I 30 a 34.9; grado II 35 a 39.9; grado III ≥ 40 ⁷.

Circunferencia de cintura y cadera: se realizó la medición en centímetros utilizando una cinta flexible con la persona en posición vertical, los pies juntos, los brazos separados del cuerpo, abdomen descubierto, se tomó un punto medio entre el reborde costal y el borde superior de la cresta ilíaca. Los datos referidos para establecer una medida de riesgo para cintura fueron ≥ 80 cm en mujeres y ≥ 90 cm en hombres⁸. Con los datos obtenidos se obtuvo el índice cintura-

cadera; valores ≥ 0.85 en mujeres y ≥ 0.95 en varones se consideraron anormales⁹.

Pliegues cutáneos: se midieron con un plicómetro manual, para el pliegue tricípital, el evaluador se situó detrás de la persona, se realizó con el antebrazo flexionado, situando el punto medio del brazo, entre el acromion en su punto superior externo y la cabeza del radio de forma externa lateral. La medición del pliegue subescapular correspondió al ángulo interno debajo de la escápula. Se tomó en cuenta el percentil 90 para definir obesidad a partir de las mediciones de cada uno de los pliegues¹⁰.

Glucosa: la medición se realizó con ayuno de 12 horas, por medio de un glucómetro digital *One Touch Ultra*; valores ≥ 126 mg/dL se consideró como diabetes y de 110-125 mg/dL, como alteración de la glucosa en ayunas¹¹.

Presión arterial: se realizó utilizando el esfigmomanómetro *Aneroides ADC 760*, se siguieron las pautas señaladas por la Norma Oficial Mexicana NOM-030-SSA2-1999, se consideró como hipertensión a partir de ≥ 140 sistólica/90 diastólica y presión fronteriza 130-139 sistólica/85-89 diastólica mmHg¹².

Análisis estadístico: se utilizó el programa SPSS v.26. Para las variables antropométricas y clínicas se realizó estadística descriptiva. La comparación entre grupos se realizó con t de

Student. La comparación de porcentajes se realizó con la prueba exacta de Fisher. Se consideró significancia estadística cuando $p < 0,05$.

RESULTADOS:

Se analizaron 105 individuos de la región Ciénega del estado de Michoacán de Ocampo (51% hombres y 49% mujeres), en su mayoría estudiantes (89%). La edad promedio de los entrevistados fue de 23 años. En cada uno de ellos se determinaron diversas variables antropométricas y clínicas y se realizó una comparación tomando en cuenta el sexo (Cuadro 1).

Cuadro 1. Comparación de medias de variables antropométricas y clínicas respecto al sexo

Variable	Hombres (n=54)	Mujeres (n=51)	p
Edad (años)	22.4 \pm 3.1	23.6 \pm 6.5	0.21
Peso (Kilogramos)	79.4 \pm 14.6	60.7 \pm 9.5	0.00
Estatura (metros)	1.75 \pm 0.72	1.61 \pm 0.05	0.00
IMC	25.6 \pm 3.4	23.2 \pm 3.6	0.01
Cintura (centímetros)	88.0 \pm 9.9	77.3 \pm 14.2	0.00
Cadera (centímetros)	102.4 \pm 9.2	97.1 \pm 20.6	0.09
Relación cintura cadera	0.86 \pm 0.05	0.79 \pm 0.14	0.00
Pliegue Tricípital	18 \pm 8.2	16.9 \pm 8.5	0.50
Pliegue Subescapular	21.2 \pm 7.9	18.8 \pm 8.2	0.14
Glucosa	93.7 \pm 13.4	92.2 \pm 19.7	0.65
Presión Sistólica	119 \pm 11.1	102.5 \pm 22.7	0.00
Presión Diastólica	77 \pm 9.5	72.3 \pm 13.9	0.04

MC: Índice de masa corporal. n: número de individuos

Se determinó el IMC y tomando en cuenta el sexo de los participantes se observó una tendencia para el desarrollo de sobrepeso y obesidad en hombres (Cuadro 2).

Cuadro 2. Comparación del IMC en hombres y mujeres

IMC	Hombres (n=54)	Mujeres (n=51)	p
Sobrepeso 25-29.9	(16) 29.6%	(14) 27.5%	0.8
Obesidad I 30-34.9	(9) 16.7%	(1) 1.9%	
Obesidad II >35	0%	(2) 3.9%	
Sobrepeso + obesidad	(25) 46.3%	(17) 33.3%	0.4

IMC: Índice de masa corporal. n: número de individuos

En relación a la obesidad abdominal y de acuerdo a la circunferencia de cintura, hubo una mayor proporción de mujeres (41.2%) con un valor de riesgo en comparación con los hombres (41.2% Vs. 35.2%), esta tendencia en relación al sexo, se mantuvo también tomando en cuenta el índice cintura-cadera (Cuadro 3).

Cuadro 3. Circunferencia de cintura e índice cintura-cadera en hombres y mujeres

Circunferencia cintura			
	Hombres (n=54)	Mujeres (n=51)	Ambos (n=105)
Valor de riesgo	≥90cm	≥80cm	
	(19) 35.2%	(21) 41.2%	(40) 38.1%
Índice cintura-cadera			
	Hombres (n=54)	Mujeres (n=51)	Ambos (n=105)
Relación anormal	≥0.95cm	≥0.85cm	
	(4) 7.4%	(14) 27.4%	(18) 17.1%

n: número de individuos

Se encontró hipertensión arterial sistólica únicamente en mujeres con un 3.9%, sin embargo, la presión sistólica fronteriza en el grupo de mujeres fue del 7.8% y para hombres 9.2%. Respecto a la hipertensión diastólica las frecuencias fueron de 5.9% para mujeres y 16.7% para hombres. Tomando en cuenta los valores de glucosa en ayunas, es importante mencionar que el 7.6% de los individuos presentaron algún tipo de alteración (Cuadro 4).

Cuadro 4. Variables clínicas presión arterial sistólica/diastólica y glucosa en ayunas

Clasificación presión arterial sistólica				
Categoría	Sistólica (mmHg)	Hombres (n=54)	Mujeres (n=51)	Ambos (n=105)
Hipertensión	>140		(2) 3.9%	(2) 1.9%
Fronteriza	130-139	(5) 9.2%	(4) 7.8%	(9) 8.5%
Clasificación presión arterial diastólica				
Categoría	Diastólica (mmHg)	Hombres (n=54)	Mujeres (n=51)	Ambos (n=105)
Hipertensión	>90	(9) 16.7%	(3) 5.9%	(12) 11.4%
Fronteriza	85-89	(1) 1.8%	(1) 2%	(2) 1.9%
Glucosa en ayunas				
Categoría		Hombres (n=54)	Mujeres (n=51)	Ambos (n=105)
Diabetes	≥ 126mg/d L	(3) 5.5%	(1) 1.9%	(4) 3.8%
Alteración de la glucosa en ayunas	110-125 mg/dL		(4) 7.8%	(4) 3.8%
Total de alteraciones en glucosa		(3) 5.5%	(5) 9.8%	(8) 7.6%

n: número de individuos

DISCUSIÓN

En México, el sobrepeso y obesidad son un grave problema de salud pública, su prevalencia ha aumentado en los últimos diez años⁷. Específicamente, en el estado de Michoacán, en 2021, se tuvo un registro de 11,892 casos con diagnóstico de obesidad¹³, por otro lado, la frecuencia de sobrepeso y obesidad en adultos de 20-39 años fue del 7.4% en hombres y 9.6% en mujeres¹⁴, en este estudio se observó un aumento de más del 100% (46.3% en hombres y 33.3% en mujeres), al ser una población joven, es importante considerar los cambios que ha habido en el estilo de vida y sus posibles efectos en edades más avanzadas ya que se ha visto que la obesidad afecta cada vez más a los jóvenes, incrementando la morbilidad por enfermedades cardiovasculares, diabetes *mellitus* y cáncer¹⁵. Otro aspecto a destacar, es la tendencia observada al desarrollo de obesidad abdominal en mujeres jóvenes, ya que además de representar un riesgo para el desarrollo de enfermedades cardiovasculares también repercute en aspectos como la fertilidad y cambios en los niveles hormonales¹⁶. En este estudio, tomando en cuenta los valores de riesgo en relación a la circunferencia de cintura y al índice cintura-cadera, las mujeres presentaron porcentajes mayores en comparación con los hombres; el 41.2% de las mujeres mostraron valores de circunferencia de cintura ≥ 80 y 27.4% mostró un índice de cintura-cadera ≥ 0.85 . Además, la acumulación de grasa abdominal representa un

factor de riesgo que duplica la mortalidad por problemas cardiacos y el desarrollo de DM2¹⁷. Se ha propuesto que la medición de los pliegues subescapulares¹⁸ y el índice cintura-cadera¹⁹ son mejores predictores de obesidad comparados con el IMC.

El sobrepeso y la obesidad juegan un rol importante para el desarrollo de hipertensión derivado de procesos biológicos específicos que se ven alterados a nivel renal, vascular, pancreático, etc.¹⁹ Al analizar la hipertensión en el grupo de estudio, se observó que el 13.3% de la población joven presenta esta condición. La hipertensión en edades tempranas es cada vez más frecuente y se asocia con un alto riesgo de desarrollar complicaciones cardiovasculares que puede ser hasta del 58% y reflejarse con una morbilidad temprana en el 10.4% de los jóvenes²⁰. Respecto a los valores de glucosa, en nuestro estudio encontramos que un 7.6% de los individuos presenta alteraciones de la glucosa en ayuno, porcentaje que coincide con lo reportado por ENSANUT 2018-19³, y que no debe desestimarse ya que esta condición es determinante para el diagnóstico de DM2. Conocer este valor en la población joven, repercute en la toma de acciones para concientizar y educar a nuestra población respecto a factores de estilo de vida²¹.

CONCLUSIÓN

Los datos obtenidos muestran una frecuencia elevada de sobrepeso y obesidad, lo que podría reflejar hábitos alimenticios inadecuados. Respecto al IMC, hubo una mayor proporción de varones con sobrepeso y obesidad, si embargo, tomando en cuenta, la circunferencia de cintura y el índice cintura-cadera, esta proporción cambia hacia las mujeres. Estudiar por diferentes parámetros la frecuencia de sobrepeso y obesidad permite conocer el riesgo en población joven, por lo que se se podrían diseñar estrategias para aminorar un posible impacto en la salud durante la edad adulta.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflicto de intereses

Referencias

1. Aguilar-Cordero MJ, Ortégón- Piñero A, Mur-Villar N, Sánchez-García JC, García-Verazaluce JJ, García-García I. Programas de actividad física para reducir sobrepeso y obesidad en niños y adolescentes: revisión sistemática. *Nut Hosp.* 2014 Oct;30(4):727-40.
2. Caballero B. Humans against obesity: who will win?. *Adv Nut.* 2019 Jan 1;10(suppl_1):S4-9.
3. Barquera S, Hernández-Barrera L, Trejo-Valdivia B, Shamah T, Campos-Nonato I, Rivera-Dommarco J. Obesity in Mexico, prevalence and trends in adults. *Ensanut 2018-19.* *Sal Pub Mex.* 2020 Dec 1;62(6):682-92.
4. Singh RK, Kumar P, Mahalingam K. Molecular genetics of human obesity: A comprehensive review. *Compt Rend Biol.* 2017 Feb 1;340(2):87-108.
5. Mayoral LP, Andrade GM, Mayoral EP, Huerta TH, Canseco SP, Canales FJ. Obesity subtypes, related biomarkers & heterogeneity. *Indian J Med Res.* 2020 Jan;151(1):11.
6. Romero-Martínez M, Shamah-Levy T, Vielma-Orozco E, Heredia-Hernández O, Mojica-Cuevas J, Cuevas-Nasu L. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2018-19: metodología y perspectivas. *Sal Pub Mex.* 2020 3;61:917-23.
7. Consultation WH. Obesity: preventing and managing the global epidemic. World Health Organization technical report series. 2000;894:1-253. https://www.who.int/nutrition/publications/obesity/WHO_TRS_894/en/
8. Mendoza-Romo MÁ, Velasco-Chávez JF, de Jesús RN, de Jesús Andrade-Rodríguez H, Rodríguez-Pérez CV, Palou-Fraga E. Impacto de un programa institucional educativo en el control del paciente diabético. *Rev Med Inst Mex Seg Soc.* 2013;51(3):254-9.
9. Hernández-Rodríguez J, Moncada-Espinal OM, Domínguez YA. Utilidad del índice cintura/cadera en la detección del riesgo cardiometabólico en individuos sobrepesos y obesos. *Rev Cub Endoc.* 2018 Aug;29(2):1-6.
10. Hernández LO. Evaluación nutricional de adolescentes. 3. Composición corporal. *Rev Med Inst Mex Seg Soc.* 2002;40(3):223-32.

11. Williams R, Colagiuri AR, Aschner Montoya B. Atlas de la Diabetes de la FID. Federación Internacional de Diabetes: Suvi Karuranga, Belma Malanda, Pouya Saeedi, Paraskevi Salpea. 2019.
12. Hernández H, Moctezuma CM, Solís GO, de León Farías AG, Garibay DL, Pérez ML. Resumen integrado Norma Oficial Mexicana NOM-030-SSA2-2009, para la prevención, detección, diagnóstico, tratamiento y control de la hipertensión arterial sistémica. Rev MexCardiol. 2012;23(S1):4-38.
13. Secretaría de Salud de Michoacán (2021). Estilos de vida saludable, aliados en el combate del sobrepeso y obesidad. Publicado el 12 de noviembre de 2021. Revisado el 1 de noviembre de 2022 en <https://salud.michoacan.gob.mx/estilos-de-vida-saludable-aliados-en-el-combate-del-sobrepeso-y-obesidad/#:~:text=De%20acuerdo%20a%20la%20estad%C3%ADstica,282%20se%20mantienen%20en%20control>
14. Instituto Nacional de Salud Pública. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2018. Resultados por entidad federativa, Michoacán. Cuernavaca, México: Instituto Nacional de Salud Pública, 2018. Disponible en: <https://salud.michoacan.gob.mx/wp-content/uploads/2019/12/Encuesta-Nacional-de-Salud-y-Nutrici%C3%B3n-ENSANUT-resultados-2018-Michoac%C3%A1n.pdf>
15. Quirantes-Moreno AJ, López-Ramírez M, Hernández-Meléndez E, Pérez- Sánchez A. Estilo de vida, desarrollo científico-técnico y obesidad. Rev Cub Sal Pub. 2009 Sep;35(3):0-.
16. National Institutes of Health. National Heart, Lung and Blood Institute. La obesidad y la salud de las mujeres. Última actualización el 24 de marzo de 2022. Revisado el 1 de noviembre de 2022 en <https://www.nhlbi.nih.gov/es/salud/sobre-peso-y-obesidad/mujeres>
17. De la Fuente RV, Carballo-Martínez RG, Fernández-Britto, Rodríguez JE, Guilarte Díaz S, Albert-Cabrera MJ. Circunferencia de la cintura con sobrepeso e hipertensión arterial en adultos. Rev Hab Cienc Med. 2012;11:650-64.
18. Armutcu F, Aras Ş, Üstünsoy S. Subscapular skinfold thickness is a handy tool till body mass index in the evaluation of obesity. Eur J Gen Med. 2016 Jan 1;13(4):106-8.
19. López de Fez CM, Gaztelu MT, Rubio T, Castaño A. Mecanismos de hipertensión en obesidad. Anales Sis San Navarra. 2004;27(2): 211-219.
20. Salcedo-Rocha AL, García de Alba JE, Contreras-Marmolejo M. Presión arterial en adolescentes mexicanos: clasificación, factores de riesgo e importancia. Rev Salud Pub. 2010;12:612-22.
21. Mendoza-Romo MÁ, Velasco-Chávez JF, de Jesús RN, de Jesús Andrade-Rodríguez H, Rodríguez-Pérez CV, Palou-Fraga E. Impacto de un programa institucional educativo en el control del paciente diabético. Rev Med Inst Mex Seg Soc. 2013;51(3):254-9.

Trombosis venosa del seno cerebral e hipertensión endocraneal en un lactante

Cerebral sinus venous thrombosis and endocranial hypertension in an infant

Jesús Javier Martínez-García^{1,2*}, Adrián Canizales-Roman^{2,3}, Nidia M León-Sicairos^{2,4}, Ana Cristina Hernández-Parra⁵

1. Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica. Hospital Pediátrico de Sinaloa "Dr. Rigoberto Aguilar Pico.
2. Facultad de Medicina. Universidad Autónoma de Sinaloa.
3. Departamento de Investigación. Hospital de la Mujer, Secretaría de Salud. Culiacán Sinaloa.
4. Departamento de Investigación. Hospital Pediátrico de Sinaloa "Dr. Rigoberto Aguilar Pico. Culiacán Sinaloa.
5. Residente de segundo año de Pediatría. Hospital Pediátrico de Sinaloa "Dr. Rigoberto Aguilar Pico.

***Autor de correspondencia:** Dr. Jesús Javier Martínez-García
Calle Constitución 530, colonia Jorge Almada C.P 80200. Culiacán Sinaloa
Correo electrónico: jjmtz64@hotmail.com

DOI <http://dx.doi.org/10.28960/revmeduas.2007-8013.v12.n4.007>

Recibido 06 de septiembre 2022, aceptado 27 de octubre 2022

RESUMEN

Las trombosis venosas de los senos cerebrales son una enfermedad cerebrovascular con una incidencia baja y de etiología multifactorial en la edad pediátrica. Es una urgencia pediátrica poco frecuente, la sospecha clínica de este problema debe tomarse en cuenta en todo niño que presenta crisis convulsivas, manifestaciones agudas de cráneo hipertensivo y factores de riesgo plenamente establecidos. Se presenta un caso de un lactante de 1 mes de edad hospitalizado por crisis convulsivas tónico clónicas generalizadas y un cuadro clínico de hipertensión endocraneal documentado por ultrasonido Doppler transcraneal. La tomografía y resonancia magnética de cráneo evidenciaron trombosis de los senos venosos sagital y transverso. Recibió tratamiento para la hipertensión endocraneal con osmotherapia, barbitúrico, sedación y analgesia continua. Para la trombosis venosa fue tratado con enoxaparina, evolucionando favorablemente.

Palabras clave: Trombosis del seno venoso cerebral; hipertensión endocraneal, tratamiento anticoagulante

SUMMARY

Cerebral sinus venous thrombosis is a cerebrovascular disease with a low incidence and multifactorial etiology in the pediatric age. It is a rare pediatric emergency; clinical suspicion of this problem should be considered in any child presenting with seizures, acute manifestations of hypertensive skull and fully established risk factors. We present a case of a 1-month-old infant hospitalized for generalized tonic-clonic seizures and a clinical picture of endocranial hypertension documented by transcranial Doppler ultrasound. Cranial CT and MRI showed thrombosis of the sagittal and transverse venous sinuses. He received treatment for endocranial hypertension with osmotherapy, barbiturate, sedation and continuous analgesia. For venous thrombosis he was treated with enoxaparin, evolving favorably.

Key words: Cerebral sinovenous thrombosis; endocranial hypertension; anticoagulant therapy

Introducción

La trombosis venosa de algún seno cerebral (TSVC), es una enfermedad cerebrovascular poco frecuente en neonatos y lactantes. La incidencia de TSVC es de 0.34-0.67/100000 niños por año, es más frecuente en neonatos (27-35% del total de las TSVC) y en niños durante los primeros 6 meses de vida^{1,2}.

La trombosis única en el seno transverso es la TSVC es la más común, mientras que la trombosis que incluye varios senos venosos se ha observado en más del 70% de los casos¹⁻³.

La etiología es multifactorial, en neonatos los factores asociados a TSVC son: maternas (corioamnionitis, diabetes e hipertensión) perinata-

les (Apgar < 7 a los 5 minutos, intubación, sepsis neonatal, policitemia, deshidratación severa, tratamiento con ECMO, cardiopatía congénita, coagulación intravascular diseminada, hernia diafragmática), mientras que en lactantes o niños mayores los factores asociados son múltiples, principalmente infecciones de cabeza y cuello (tracto respiratorio superior, oído y senos paranasales), lesión de cráneo (fracturas con oclusión del seno venoso, punción lumbar, cirugía, derivación ventrículo peritoneal), deshidratación severa, anemia multifactorial, enfermedades autoinmunes, enfermedades hematológicas y oncológicas, cardiopatía congénita cianógena, cirugía cardíaca, enfermedades renales, medicamentos (L-asparaginasa, corticosteroides), trastornos cromosómicos (síndrome de Down), y enfermedades metabólicas (cetoacidosis diabética, homocistinuria)^{3,4}.

El mecanismo fisiopatológico de las lesiones cerebrales por TSVC es la obstrucción al flujo del sistema venoso, condicionando congestión venosa y aumento de la presión hidrostática capilar, lo que lleva a extravasación de líquido intersticial y a presentación de edema, si persistiera el aumento de la presión hidrostática podría llevar a una diapedesis de glóbulos rojos, y si la presión hidrostática excediera a la presión arterial conduciría a una reducción del flujo arterial y a un proceso isquémico parenquimatoso que puede ser cortical o subcortical y afectar la materia gris profunda. En la TSVC la mayoría

de los infartos parenquimatosos son hemorrágicos y menos frecuentes la hemorragia primaria subaracnoidea y hemorragia subdural^{3,5}.

Las manifestaciones clínicas son inespecíficas, dependen de la edad del paciente y de la localización del TSVC. En lactantes, la irritabilidad, encefalopatía, crisis convulsivas y signos y síntomas de cráneo hipertensivo, son los más descritos^{5,6}.

De los estudios de neuroimagen la Resonancia magnética y la venografía por resonancia magnética han demostrado tener mayor sensibilidad en TSVC y permiten evaluar con mayor precisión las extensiones de las alteraciones venosas y del parénquima cerebral relacionadas con TSVC³⁻⁶.

El tratamiento para TSVC es controversial en el uso de agentes antitrombóticos; en series de casos con TSVC reportan tratamientos con heparina parenteral no fraccionada o heparina de bajo peso molecular subcutánea^{5,7}.

La mortalidad específicamente por TSVC es inferior al 10%, pero el déficit neurológico está presente en el 17% al 79% de los sobrevivientes, las secuelas neurológicas pueden ser motoras o cognitivas y dependerá de la extensión de la lesión cerebral⁵⁻⁸.

El objetivo de nuestro estudio es describir las características clínicas, de neuroimagen y tratamiento con heparina de bajo peso molecular en

un lactante con trombosis venosa cerebral e hipertensión endocraneal documentada por ecografía Doppler transcraneal.

Caso clínico

Lactante masculino de 1 mes de edad, tiene los siguientes antecedentes de importancia: hijo de padre de 19 años de edad toxicomanía a cocaína, madre de 17 años sin control prenatal durante el embarazo, condilomas desde el cuarto mes de gestación y antecedente de corioamnionitis. Fue hospitalizado en la unidad de cuidados intensivos neonatales por sepsis neonatal temprana durante 10 días. Ingresó al servicio de urgencias pediátricas por un cuadro de deshidratación severa por gastroenteritis de 5 días de evolución y crisis convulsivas tónico clónicas generalizadas controladas con midazolam y difenilhidantoína. Presentó mala evolución, con insuficiencia cardiopulmonar, manifestaciones clínicas de hipertensión intracraneal (abombamiento de fontanela anterior y anisocoria), se inició tratamiento con osmotherapia con manitol 0.5g/kg/dosis y sodio hipertónico al 3% en infusión continua, se aseguró la vía aérea con intubación orotraqueal, sedación y analgesia continua con midazolam y fentanyl respectivamente. En la unidad de terapia intensiva pediátrica se agregó al tratamiento tiopental a infusión continua a 3 mg/kg/hora por persistir con datos clínicos de hipertensión intracraneal. En el cuadro 1 se observan los estudios de laboratorio a su ingreso, destacando, anemia grave, hiponatremia

grave, tiempos de coagulación prolongados e hipofibrinogenemia.

La tomografía simple de cráneo (TAC) se observó edema cerebral grave (borramiento de surcos y cisuras), isquemia cortical en los dos hemisferios, hemorragia subaracnoidea y trombosis venosa de seno sagital superior y transverso. Figuras 1 A y B. Dos días después del ingreso a UTIP se realizó resonancia magnética observándose trombosis del seno sagital superior con imagen triangular (signo Delta). Figuras 1 C y D. Recibió tratamiento con enoxaparina por indicación de hematólogo. Por ecografía corroboramos hipertensión intracraneal: Se midió el diámetro de la vaina del nervio óptico (DVNO) utilizando un traductor lineal de 12 MHz por ecografía transorbitaria con mediciones en eje vertical y horizontal se obtuvo un DVNO promedio de 5.6mm (límite superior normal en lactantes < 1 año 4.0mm), figura 2 A. Por ecografía Doppler se observó solo picos sistólicos en la arteria central de la retina y por ecografía Doppler transcraneal en ventana temporal con transductor 3 MHz se observó en arteria cerebral media pico sistólico con 37cm/s e índice de pulsatilidad (IP) 2.29 (valores normales 1.09 ± 0.21)⁹, mediante la fórmula de Bellner^{9,10} ($PIC=10.927*IP-1.284$), se obtuvo una PIC no invasiva de 23.7. Figuras 2B y 2C.

Al quinto día se suspendió tratamiento con tiopental y el tratamiento con osmotherapia se disminuyó progresivamente hasta suspenderlo el

día siete. El día diez se retira la ventilación mecánica y se egresa al servicio de hematología. El día dieciséis se realiza nueva TAC simple de cráneo con hipodensidad difusa y sin evidencia de trombosis.

El alta médica se realizó a los 26 días de su ingreso con tratamiento de anticoagulación oral con rivaroxabán con controles mensuales por el servicio de hematología durante 6 meses y tratamiento por rehabilitación.

Cuadro 1. Estudios de laboratorio tomados al ingreso al servicio de urgencias pediátricas.

Bimetría hemática completa	Hb2.9 g/dL, Hto 8.6%, Plaquetas 394,000uL, Leu 15,380 uL, Neu 38%, Lin 59%, Ban 0%,
Química sanguínea	Glucosa 65mg/dL, Urea 32.1 mg/dL, BUN 15 mg/dL, Creatinina 0.24 mg/dL
Electrolitos séricos	Sodio 126 mmol/L, Potasio 5.21 mmol/L, Cloro 98 mmol/L, Magnesio 2.18 mg/dL, Fósforo 5.41 mg/dl, Calcio 8.77 mg/dl.
Tiempos de coagulación	Tiempo de protrombina 320 segundos, Tiempo de tromboplastina parcial 400 segundos, Fibrinógeno: 176 mg/dL
Pruebas de funcionamiento hepático	BT: 1.37 mg/dl, BD: 0.65 mg/dl, BI 0.72 mg/dl, TGO 34 U/L, TGP 12 U/L., FA: 375 U/L., Albúmina:3.66 g/dL, Globulina 1.47 g/dL, PT 5.13 g/dL
PCR Covid-19	Negativa
Reactante de fase aguda	Proteína C Reactiva: 1.86mg/dL

Hb: hemoglobina; Hto: hematocrito; Leu: Leucocitos; Neu: neutrófilos; Lin: linfocitos; Ban: bandas; BUN: Nitrógeno ureico; BT: bilirrubina total; BD: bilirrubina directa; BI: bilirrubina indirecta; TGO: transaminasa glutámica oxalacética, TGP: transaminasa glutámico pirúvica; FA: fosfatasa alcalina; PT: proteínas totales.

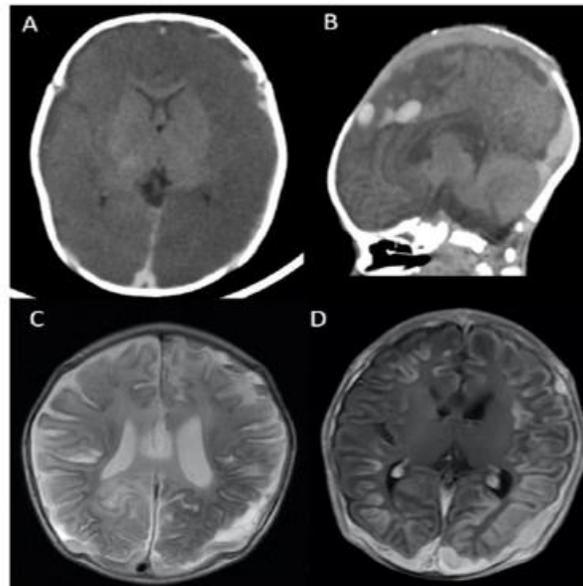


Figura 1. Trombosis venosa cerebral. Plano axial de Resonancia Magnética en secuencia T2 (A) y T1 contrastada (B) que muestra imagen hipointensa en la parte posterior del seno sagital superior con morfología triangular correspondiente al signo Delta. Se asocia a áreas de encefalitis y hematomas subdurales mixtos frontal izquierdo y parieto-occipitales. (C y D).

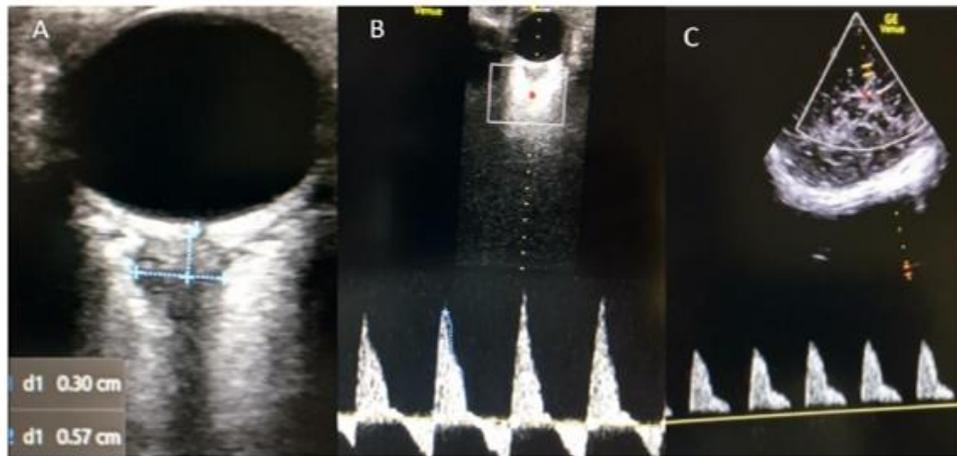


Figura 2. Diámetro de la vaina de nervio óptico 5.7 mm (A). Picos sistólicos en la arteria central de la retina (B). Picos sistólicos en arteria cerebral media (C).

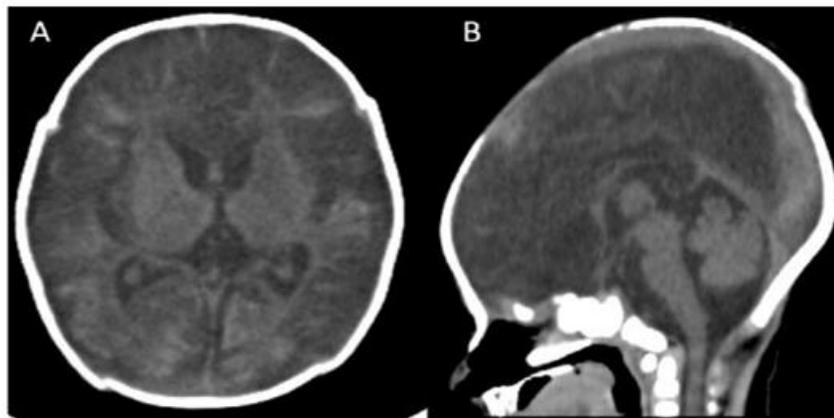


Figura 3. No se observan TSVS, o proceso hemorrágico, hipodensidad difusa, dilatación leve de ventrículos laterales (A). El bulbo, puente y mesencéfalo son de características anormales por áreas de hipodensidad difusa, aumento de la densidad del seno longitudinal superior (B).

DISCUSIÓN

La TSVS es un trastorno cerebrovascular grave, poco frecuente que afecta a la población pediátrica, desde el periodo neonatal hasta la adolescencia, se asocia a déficit neurológico y mortalidad elevada en pacientes con factores de riesgo³⁻⁵. Las enfermedades sistémicas agudas son los factores de riesgo más frecuentes en recién nacidos mientras que en lactantes o

niños mayores las infecciones agudas de cabeza y cuello son las principales causas de TSVS³⁻⁷. Presentamos un caso de lactante de 1 mes de edad con trombosis venosa del seno sagital superior y transversal. Los factores de riesgo y las manifestaciones clínicas en nuestro paciente fueron similares a series de casos reportadas. Bushra Moiz y colaboradores¹² realizaron un análisis retrospectivo de 32 niños con CSVT observados en una muestra de 143492

pacientes, donde describieron las características clínicas y tratamientos recibidos. La trombosis fue más frecuente en adolescentes y la mortalidad registrada fue del 7%. Las patologías asociadas fueron principalmente infecciosas (59%), neoplasias hematológicas (12.5%), púrpura trombocitopénica (3%) y el síndrome antifosfolípido (3%). El 66% de los pacientes presentaron anemia en promedio 9.0g/dl y el seno sagital se observó con más frecuencia la trombosis y en ningún caso de TSVC reportado en 2020 se asoció a COVID-19. El 50% de los neonatos y el 20% de niños mayores presentaron crisis convulsivas, cefalea, alteración del estado de conciencia, fiebre, vómito, deshidratación, y parálisis de par craneal. Las complicaciones fueron importantes en TSVC neonatal, el 50% se complicó con encefalopatía hipoxémica, en niños mayores se observaron hemiplejía 4%, afasia 4%, alteraciones visuales 4% y parálisis de nervios craneales en 16%. No fue posible evaluar déficit neurológico posterior debido a pérdidas en el seguimiento. En otro estudio Moharir MD y colaboradores¹² realizaron un análisis retrospectivo en una cohorte de 162 pacientes pediátricos (83 neonatos y 79 niños mayores a 1 mes). El 51% de los pacientes presentaron crisis convulsivas, 42% manifestaciones clínicas de encefalopatía, y 40% manifestaciones clínicas de cráneo hipertensivo. El 90% presentaron factores de riesgo para TSVC y 76% presentaron anomalías protrombóticas.

Los senos venosos más comunes de TSVC fueron: el seno lateral y el sagital superior con 74% y 55% respectivamente.

Hasta el momento existen controversias con el tratamiento anticoagulante y trombolítico en niños con TSVC, mientras que en adultos con TSVC el tratamiento anticoagulante es una práctica médica habitual, donde se ha observado que reduce la morbimortalidad. Es difícil hacer inferencias de los resultados favorables de obtenidos en adultos tratados con anticoagulación a poblaciones pediátricas, sobre todo por las diferencias relacionadas con la edad, sistemas de coagulación y la fisiopatología de TSVC^{6,11,12}.

En el estudio de Bushra Moiz y colaboradores¹¹ 78% (25/32) de los pacientes con TSVC recibieron anticoagulación con heparina de bajo peso molecular o rivaroxabán, y en un adolescente de 17 años además de la terapia anticoagulante recibió trombectomía por trombosis del seno sagital extensa, el resto de los pacientes no recibieron tratamiento por el riesgo elevado de sangrado. Los autores no realizaron comparaciones entre los pacientes tratados y no tratados. Moharir y colaboradores¹² en su estudio reporta a noventa y nueve pacientes (61%) que recibieron tratamiento anticoagulante con heparina de bajo peso molecular, Warfarina o heparina, ningún paciente recibió tratamiento con trombectomía o anticoagulante oral. Solo se le dio segui-

miento al 81% (131) de los pacientes, el resultado desfavorable (muerte/déficit neurológico) se observó en el 47% (62), el resultado desfavorable se presentó en neonatos 59% (37/63) que en niños 37% (25/63). En nuestro paciente se observó una evolución favorable de TSVC, recibió tratamiento a base de heparina de bajo peso molecular (enoxaparina), en la fase aguda y rivaroxabán a su egreso hospitalario.

Conclusiones

La TSVC son una urgencia pediátrica poco frecuente, la sospecha clínica de esta patología debe tomarse en cuenta en todo niño con un cuadro agudo de cráneo hipertensivo, déficit neurológico, crisis convulsivas. La medición de la vaina del nervio óptico y la medición del flujo sanguíneo cerebral por ecografía Doppler fueron indispensables para un manejo oportuno en este paciente

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses en la realización del presente estudio.

Referencias

1. Ichord R. Cerebral Sinovenous Thrombosis. *Front Pediatr*.2017;5:163
2. Dlamini N, Billingham L, Kirkham FJ. *Neurosurg Clin N Am*. 2010; 21:511-527.

3. G Sébire , B Tabarki, D E Saunders, I Leroy, R Liesner, C Saint-Martin, et al. Cerebral venous sinus thrombosis in children: risk factors, presentation, diagnosis and outcome. *Brain*.2005;128:477-489.
4. Jerome Y, Yager JY, Black K, Bauman M, Massicotte P. Cerebral venous thrombosis in newborns, infants and children. *Front Neurol Neurosci*.2008;23:122-131.
5. Hedlud GL. Cerebral sinovenous thrombosis in pediatric practice. *Pediatr Radiol*.2013;43:173-188.
6. Jackson BF, Porcher FK, Zapton DT, Losek JD. Cerebral sinovenous thrombosis in children. Diagnosis y treatment. *Pediatric Emergency Care*. 2011;27: 874-883.
7. Lolli V, Molinari F, Pruvoc JP, Soto-Ares G. Radiological and clinical features of cerebral sinovenous thrombosis in newborns and older children. *J Neuroradiol*.2016;43:280-289.
8. Carducci C, Colafati GS, Talamanca LF, Longo D, Lunardi T, Randisi F, et al. Cerebral sinovenous thrombosis (CSVT) in children: what the pediatric radiologist need to know. *Radiol Med*. 2016; 121:329-341.
9. Bellner J, Romner B, Reinstrup P, Kristiansson KA, Ryding E, Brandt L. Transcranial Doppler sonography pulsatility index (PI) reflects intracranial pressure (ICP). *Surg Neurol*.2004; 62:45-51.
10. O'Brien NF, Maa T, Reuter-Rice K. Noninvasive screening for intracranial hypertension in children with acute, severe traumatic brain injury. *J Neurosurg Pediatr*.2015;16:420-425.

-
11. Moiz B, Ukrani RD, Arif A, Akbar I, Sadiq MW, Altaf. Case study of pediatric cerebral sinus venous thrombosis center of low middle-income country. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2021; 27:1-7.
12. Moharir MD, Shroff M, Stephens D, Pontigon AM, Chan A, MacGregor D, et al. Anticoagulants in pediatric cerebral sinovenous thrombosis: a safety and outcome study. *Ann Neurol.* 2010; 67:590-599.

Asymptomatic obstructive asymmetric hypertrophic cardiomyopathy in late adolescence

Miocardopatía hipertrófica asimétrica obstructiva asintomática en adolescencia tardía

Juan Rosales-Martínez¹, Manlio F. Lara-Duck², Antonio Gutiérrez-Sierra³, Netzahualcóyotl Mayek-Pérez^{3*}

1. Cirujano Cardiorácico. Clínica del Corazón. Reynosa, México.
2. Medico Pasante de Servicio Social. Escuela de Medicina, Universidad México Americana del Norte A.C. Reynosa, México.
3. Profesor. Escuela de Medicina. Universidad México Americana del Norte A.C. Reynosa, México.

***Autor de correspondencia:** Netzahualcóyotl Mayek-Pérez
Primera S/N, col. El Círculo. Reynosa Tamaulipas, México.
Correo electrónico: nmayeklp@yahoo.com.mx

DOI <http://dx.doi.org/10.28960/revmeduas.2007-8013.v12.n4.008>

Recibido 22 de septiembre 2022, aceptado 25 de octubre 2022

Abstract

An 18-years-old adolescent with asymmetric mid-ventricular hypertrophic cardiomyopathy, undiagnosed because he did not present symptoms. The electrocardiogram indicated an increase in the QT interval, without arrhythmias; the transthoracic echocardiogram revealed asymmetric mid-ventricular hypertrophy, with mild obstruction of the left ventricular outflow tract; the mitral valve was thickened and calcified. Symptoms were not found because the outflow tract obstruction was not noticeable; as hypertrophy increased, the symptoms appeared. The thickening and calcification of the mitral valve, uncommon for the patient's age, could cause mitral regurgitation or heart failure.

Key Words: Genetic hypertrophic cardiomyopathy, mild outflow tract obstruction, calcification and thickening of the mitral valve.

Resumen

Adolescente de 18 años con miocardopatía hipertrófica ventricular medio asimétrica, no diagnosticada por no presentar sintomatología. El electrocardiograma indicó aumento del intervalo QT, sin arritmias; el ecocardiograma transtorácico reveló hipertrofia media ventricular asimétrica, con leve obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo; la válvula mitral estaba engrosada y calcificada. No se observaron síntomas por no notarse la obstrucción del tracto de salida; a medida que aumentaba la hipertrofia, aparecían los síntomas. El engrosamiento y calcificación de la válvula mitral, infrecuente para la edad del paciente, podría provocar regurgitación mitral o insuficiencia cardíaca.

Palabras Clave: Miocardopatía hipertrófica genética, Obstrucción leve del tracto de salida, Calcificación y engrosamiento de válvula mitral.

INTRODUCTION

Hypertrophic cardiomyopathy (HCM) is an autosomal-dominant disease that is detected in one in every 500 patients; patients with a positive genetic test are often younger than 45 years of age. HCM manifests as left ventricle hypertrophy in the absence of diseases of cardiac or systemic origin. When HCM is asymmetric, it can cause left ventricular outflow tract obstruction,

which, in turn, causes valve regurgitation. The diagnosis of HCM is made by echocardiography and cardiac magnetic resonance imaging, which determine the morphological variables of HCM¹. We present a case of a patient with HCM that's cannot associated with a genetic disease like Noonan's syndrome, Friedrich's ataxia, Danon or Fabry disease.

CASE PRESENTATION

An 18-years-old male patient with mid-ventricular HCM, with a frequency of symptom occurrence of 5%. The patient was examined in a hospital in the United States in 2017. He presented typical symptoms, including adynamia, chest pain and palpitations, for which symptomatic treatment was prescribed, although the patient did not adhere to this treatment, and no further studies were carried out. The patient denied chronic degenerative diseases. It is unknown whether the patient's relatives had HCM and therefore whether the HCM was due to genetic causes.

Twelve-lead electrocardiography and transthoracic echocardiography were performed. The electrocardiogram showed increases in the QT interval, without arrhythmias. As the patient did not show chest pain, the band stress test was not performed. Since symptoms and arrhythmias such as ventricular tachycardia can develop suddenly, continuous electrocardiographic monitoring was performed for 24 h (Holter-24 h) to rule them out; however, a normal rhythm and no arrhythmias were observed (Figure 1a), despite the patient exerting effort (walking and light jogging for approximately 30 min). Data compatible with ischaemia were not observed, but data compatible with hypertrophy were observed (Figure 1b). The transthoracic echocardiogram showed asymmetric hypertrophy of the septum due to mid-ventricular obstruction in the apical four-chamber window.

In the long-axis parasternal window, without M mode, the mitral valve was first thickened, subsequently, it was measured to be 36 x 66 mm, thickened and calcified (Figure 2a). In the same window, with M mode, the septum measured 60 mm, and the posterior wall measured 16 mm (Figure 2b). Due to the characteristics of the mitral valve observed at rest, the presence of mitral regurgitation was not identified (Figure 2c). In the short-axis parasternal window, the cardiac circumference was calculated as $A = 57.7 \text{ cm}^2 \times C = 27.9 \text{ cm}$, and the mitral valve opening was calculated as $A = 3.82 \text{ cm}^2 \times C = 8.78 \text{ cm}$ (Figure 2d).

The obstruction reduced the cavity of the right ventricle (Figure 3a). In the apical window, the left atrium measured 58 mm, and the right atrium measured 56 mm (Figure 3b). In the apical four-chamber window, the thickness of the septum and the difference in size between the left and right ventricles were evident (Figure 3c). Finally, pulsed wave Doppler indicated that short mitral early filling flow deceleration time = 159 cm/s. The pressure gradient at rest (peak resting gradient) = 10.1 mm Hg (Figure 3d). The patient's HCM was asymmetric and mid-ventricular, with decreased right ventricular calibre and mild obstruction of the left ventricular outflow tract (<30 mm Hg) due to the size of the septum and the peak gradient at rest².

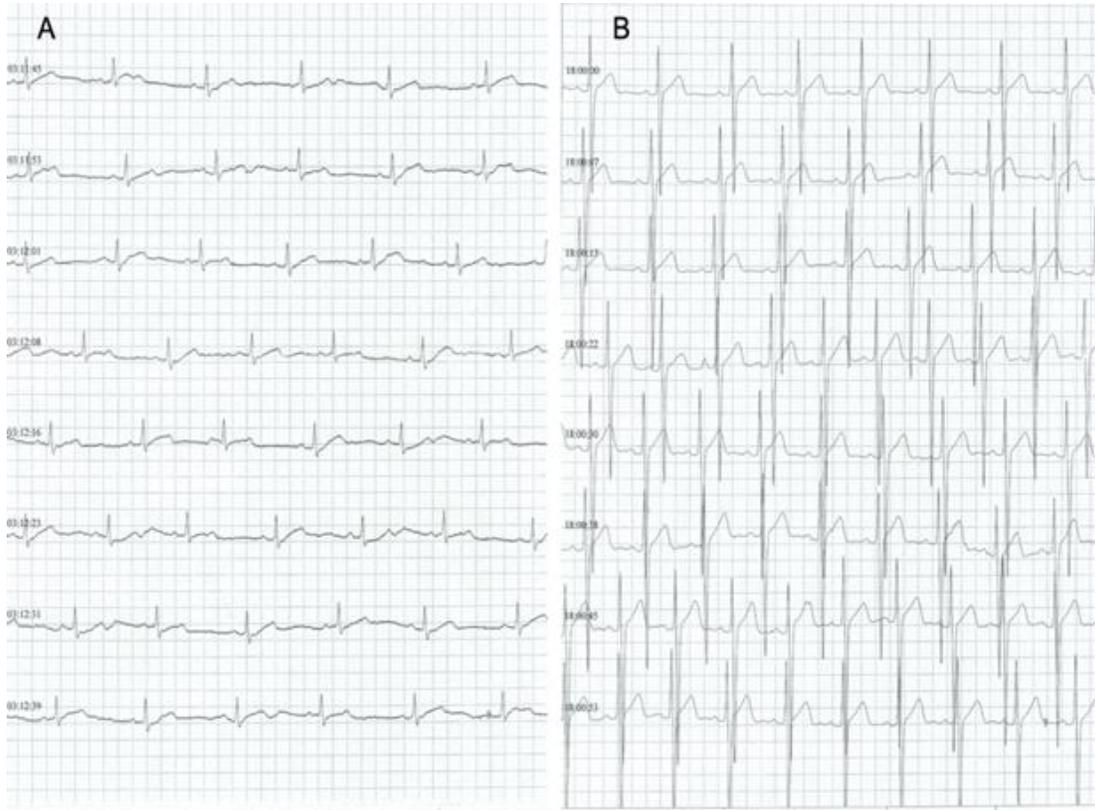


Figure 1. Continuous electrocardiographic (Holter) of 24 h. **A:** Electrocardiographic data compatible with myocardial hypertrophy. **B:** Electrocardiographic data without indicating ischaemia or cardiac arrhythmias.

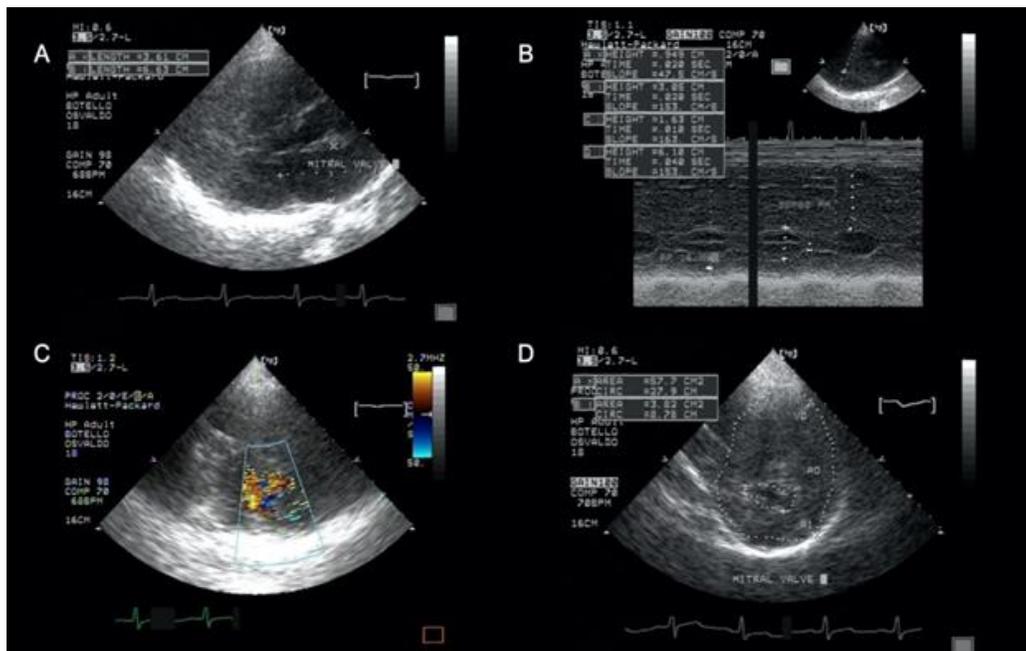


Figure 2. First part of echocardiogram. **A:** Parasternal long-axis window, mitral valve with its measurements. **B:** Window parasternal long axis, M-mode, measurement of posterior wall and septum. **C:** Observation of the mitral valve with colour at rest without observing mitral regurgitation. **D:** Parasternal short-axis window, measurement of the cardiac contour and of the thickened and calcified mitral annulus.

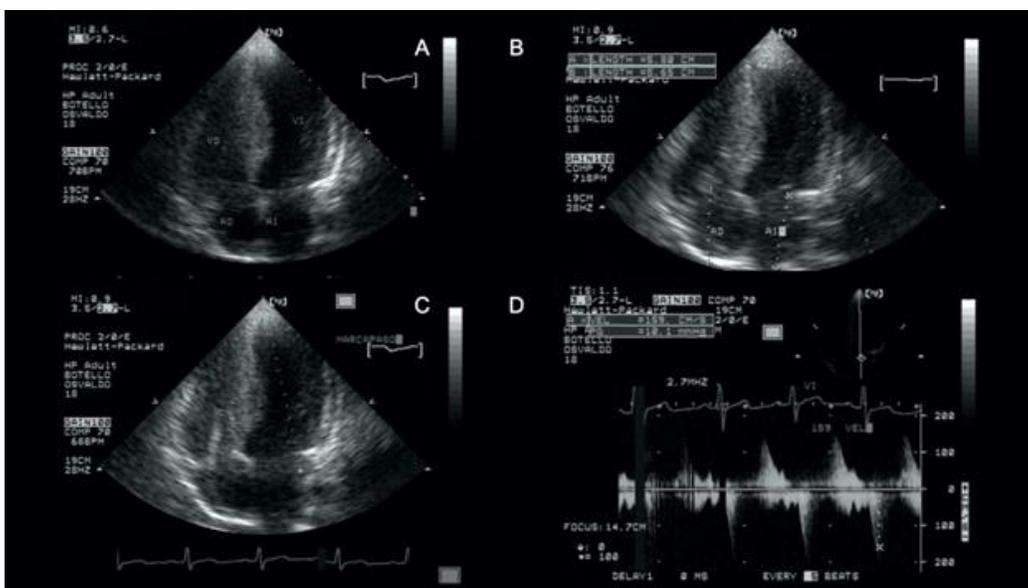


Figure 3. Second part of echocardiogram. **A:** Apical four-chamber window showing decreased calibre of the right ventricle. **B:** Apical four-chamber window, measurement of the left atrium and right atrium. **C:** Apical three-chamber window, where the hypertrophy of the septum and the calibre of the LV is evident. **D:** Apical four-chamber window with pulsed wave Doppler, the deceleration time of the early filling flow, short mitral and resting pressure gradients, and peak gradient.

DISCUSSION

The adolescent patient presented asymptomatic mid-ventricular hypertrophic cardiomyopathy with a thickening and calcification of the mitral valve and mild obstruction without mitral regurgitation at rest. Mitral valve function was not assessed during exercise. Although the patient reported occasional chest pain when performing activity, during monitoring, no data indicating arrhythmia or ischaemia were recorded. The patient is likely to require a myomectomy in the future due to the degree of hypertrophy. If the peak resting or provoking gradient increases and/or more mitral alterations are found, valve replacement should be considered. In the patient, mid-ventricular HCM was identified, with-

out symptoms, with a thickening and calcification of the mitral valve and mild obstruction without mitral regurgitation at rest. Mitral valve function was not assessed during exercise. Although the patient reported occasional chest pain when performing activity, during monitoring, no data indicating arrhythmia or ischaemia were detected.

In 4460 paediatric HCM patients, patients with genetic causes were younger (8 years) than those without genetic causes (12 years, $p < 0.0001$) (Noonan's syndrome, Friedrich's ataxia, glycogen storage diseases such as Danon disease, disorders of fatty acid oxidation and lysosomal storage diseases such as Fabry disease). Although the smallest proportion of

patients was Hispanic, this ethnic group exhibited the highest proportion of patients with genetic disorders (79%) associated with HCM³.

Among 398 paediatric patients (mean age=14 years), 133 presented symptoms compatible with HCM and arrhythmias, of whom 71 had dyspnoea, 77 had angina and 19 had syncope. Of the 398 paediatric patients, 109 were taking β -blockers for the symptoms described. Among all paediatric patients, the genetic test was positive in 91 of 146 for genes associated with HCM. Only 23% had extreme LV hypertrophy (z score > 6), and 8% had a left ventricular outflow tract > 30 mm; 23 patients had an automatic, and 3 had an appropriate defibrillator shock⁴. Our patient did not have an automatic defibrillator, as he did not present arrhythmias in the specific risk and benefit assessment. The patient may require myomectomy based on the degree of hypertrophy development, the presence of dyspnoea or chest pain that limit his activity, and mitral regurgitation.

Among the predictors for sudden death caused by severe ventricular arrhythmias in HCM, massive left ventricular hypertrophy (absolute wall thickness \geq 30 mm) was the most important and, in turn, could be associated with other predictors. In our patient, these predictors could not be used since the LV wall thickness was <30 mm, the peak gradient at rest was 10.1 mm Hg; the obstruction was mild, and no arrhythmias were observed during the evaluation⁵.

Treatment depends on the degree of hypertrophy and symptoms. The first choice is β -blockers (effective in 60-80% of patients) or calcium channel blockers in patients who do not tolerate β -blockers. Patients with a resting pressure gradient of 30 mm Hg or a provocative gradient \geq 50 mm Hg (severe obstruction) will require interventions such as dual-chamber pacing (10-40% efficacy), septal myomectomy (> 90% efficacy), and septal ablation (70-80% efficiency). Pharmacological treatment should be considered first, and if there is no response or hypertrophy increases, other therapeutic options should be considered^{6,7}. The patient was monitored by continuous electrocardiography to identify or rule out cardiac arrhythmias for 24 h, although he had to be monitored for at least 48 h. Echocardiography should be used to monitor cardiomyopathy and its changes.

Referencias

1. Estigarribia-Passaro J, Vidal-Cortinas I, Báez A, Vidal JL. Miocardiopatía Hipertrófica Aspectos Conceptuales de la Enfermedad y Fundamentos del Registro Uruguayo de Miocardiopatía Hipertrófica. *Rev Urug Cardiol* 2011; 26: 27-37.
2. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF 3rd, Dokainish H, Edvardsen T, et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the Euro-

- pean Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2016; 29: 277-314.
3. Edelson JB, Griffis H, Burstein DS, Zhang X, Rossano JW, Lin KY, et al. The Impact of Syndromic Genetic Disorders on Medical Management and Mortality in Pediatric Hypertrophic Cardiomyopathy Patients. *Pediatr Cardiol* 2020; 41: 1180-9.
 4. Alashi A, Svensson L, Klein J, Zahka K, Smedira NG, Najm H, et al. Characteristics and Longer-Term Outcomes of Contemporary Patients <18 Years of Age with Hypertrophic Cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2021; 140: 110-17.
 5. Rowin EJ, Sridharan A, Madias C, Firely C, Koethe B, Link MS, et al. Prediction and Prevention of Sudden Death in Young Patients (<20 years) with Hypertrophic Cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2020; 128: 75-83.
 6. Nishimura RA, Holmes DR. Hypertrophic Obstructive Cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2004; 350: 1320-27.
 7. Geske JB, Ommen SR, Gersh BJ. Hypertrophic Cardiomyopathy: Clinical Update. *JACC Hear Fail* 2018; 6: 364-75.

Ventrículo único con válvula aurículo ventricular común con atresia pulmonar y drenaje anómalo en el recién nacido. Reporte de Caso

Single ventricle with common ventricular atrium valve with pulmonary atresia and abnormal drainage in the newborn. Case Report

Dr. Humberto Peña-Guevara¹, Dra. María Luisa Castañeda-Delgado², Dr. José Antonio Quibrera-Matienzo³ y Dr. Jesús Ramón Figueroa-Vega⁴

1. Residente de la especialidad de Pediatría en el Hospital Pediátrico de Sinaloa, "Rigoberto Aguilar Pico", Culiacán, Sinaloa, México. Universidad Autónoma de Sinaloa.
2. Médico Adscrito al servicio de Neonatología en el Hospital Pediátrico de Sinaloa, "Rigoberto Aguilar Pico", Culiacán, Sinaloa, México. Universidad Autónoma de Sinaloa.
3. Médico Adscrito al servicio de Cardiología Pediátrica en el Hospital Pediátrico de Sinaloa, "Rigoberto Aguilar Pico", Culiacán, Sinaloa, México. Universidad Autónoma de Sinaloa
4. Médico Adscrito al servicio de Cirugía Cardiovascular en el Hospital Pediátrico de Sinaloa, "Rigoberto Aguilar Pico", Culiacán, Sinaloa, México. Universidad Autónoma de Sinaloa

***Autor de correspondencia:** Dr. Humberto Peña-Guevara

Hospital Pediátrico de Sinaloa "Rigoberto Aguilar Pico", Sinaloa, México.

Dirección: Blvd Constitución S/N, Colonia Jorge Almada, Culiacán, Sinaloa, México. C.P. 80200

Correo electrónico: humbertopg94@hotmail.com Teléfono: 8184716841

DOI <http://dx.doi.org/10.28960/revmeduas.2007-8013.v12.n4.009>

Recibido 04 de agosto de 2022, aceptado 27 de octubre de 2022

RESUMEN

Las cardiopatías representan las malformaciones congénitas más frecuentes. Con una incidencia de 8 a 10 por 1,000 recién nacidos vivos, siendo el riesgo de padecerlas 2-3 veces superior en los recién nacidos pretérmino. Aproximadamente, en la mitad de estos pacientes la clínica comienza en el periodo neonatal. El corazón univentricular es una cardiopatía congénita poco frecuente, los pacientes con un desarrollo adecuado del árbol pulmonar pueden ser subsidiarios de un trasplante cardiaco, en caso de estar contraindicadas las técnicas habituales de paliación. Se reporta el caso de recién nacida con diagnóstico de cardiopatía prenatal, con cianosis, desaturación y soplo sistólico efectivo en área pulmonar. Se realiza angiotomografía y ecocardiograma reportando válvula AV común, ventrículo único de morfología izquierda y atresia valvular pulmonar. El paciente requirió infusión de prostaglandinas, cirugía paliativa a base de fistula blalock-taussig modificada izquierda, a las 2 semanas presenta crisis hipóxica sin reversión exitosa y fallece el paciente.

Palabras clave: Cardiopatía congénita, ventrículo único, atresia pulmonar y drenaje anómalo.

ABSTRACT

Heart disease represents the most common congenital malformations. The incidence of 8 to 10 per 1,000 live newborns, being the risk of suffering them 2-3 times higher in preterm newborns. Approximately half of these patients the clinic begins in the neonatal period. Univentricular heart is a rare congenital heart disease, patients with adequate lung tree development may be subsidiary to a heart transplant, if the usual palliation techniques are contraindicated. The case of a newborn with a diagnosis of prenatal heart disease, with cyanosis, desaturation and effective systolic murmur in the pulmonary area is reported. The tomography and echocardiogram angiogram reporting common AV valve, single ventricle of left morphology and pulmonary valvular atresia. The patient required prostaglandin infusion, palliative surgery based of left modified Blalock-Taussing fistula, at 2 weeks hypoxic crisis without successful reversal and the patient dies.

Key words: Congenital heart disease, single ventricle, pulmonary atresia and abnormal drainage.

Introducción

Según estudios realizados en EUA el ventrículo único es una malformación congénita compleja que se manifiesta en 5 de cada 100 000 nacidos vivos, de estos casos cerca de un 70 a 80% presenta un ventrículo morfológicamente izquierdo,

con una incidencia del 2% en las series fetales y representando el 1% de los casos de cardiopatías congénitas en lactantes.¹

Alrededor de la mitad de los niños afectados mueren durante el primer año de vida si no se trata. El 80% de estos pacientes desde el punto

de vista morfológico, presentan un ventrículo único semejante a la cavidad ventricular izquierda, separada de una cavidad infundíbulo de salida por un tabique bulboventricular. En esta anomalía la sangre venosa sistémica y pulmonar se mezcla en la cámara ventricular, dado como resultado la hipoxia general del paciente e insuficiencia cardiaca.¹

El ventrículo único se da por un fallo en la formación del tabique IV, es excepcional y produce un corazón con tres cavidades. Casi siempre se acompaña de relaciones anormales en la posición de las grandes arterias, dextrocardia, estenosis valvular o sub-valvular pulmonar, estenosis sub-aortica, conexión venosa pulmonar anómala total o parcial y coartación de la aorta.^{2, 3}

Las cardiopatías congénitas cianóticas constituyen un grupo heterogéneo, siendo su característica común la presencia de cortocircuito de derecha a izquierda a nivel cardiaca, con la consiguiente hipoxemia, manifestada clínicamente por cianosis marcada en la piel y mucosas.³

El tratamiento consiste en una infusión de PGE1 tan pronto como se sospeche el diagnóstico para mantener la permeabilidad del conducto arterioso durante la exploración cardíaca y la intervención.⁴

En cuanto a lo quirúrgico, las técnicas quirúrgicas más utilizadas para este cuadro clínico son: la operación de Blalock-Taussig que consiste

en la sección de la arteria subclavia y anastomosis termino-lateral con la arteria pulmonar del mismo lado.

Reporte de caso

Se trata de un paciente femenino recién nacido de término que acude referida del hospital de segundo nivel por cardiopatía congénita. Hija de madre de 28 años. Religión católica, estado civil unión libre, ocupación ama de casa. Hemotipo o (+), niega toxicomanías, niega enfermedades crónicas. Producto de la primera gesta con inicio de control prenatal desde el primer mes con 5 consultas y 8 ultrasonidos, se refiere de manera verbal diagnóstico prenatal de hipoplasia de ventrículo derecho e isomerismo. Nace en hospital el día 26/04/2021 a las 10:45 horas por vía abdominal por cesárea programada por patología de base, de 39 semanas de gestación por Capurro. Se refiere de difícil extracción por lo cual se emplea maniobra de Kristeller, se obtiene producto único vivo vigoroso por lo cual se da pinzamiento tardío de 60 segundos, se dan pasos iniciales de reanimación, así como aplicación de profilaxis con vitamina k y cloranfenicol. Apagar 8/9 y Silverman Anderson 0/0. Se pasa a transición por cianosis central y spo2 de 78% a los 10 minutos.

Inicia su padecimiento actual posterior a su nacimiento al no cumplir con saturaciones predefinidas a los 10 minutos de vida extrauterina, con cianosis central; por lo cual se pasa a

transición en donde inician con fase 1 de ventilación con puntas nasales a 1 litro, así mismo por antecedente de infección de vías urinarias materna se inicia con manejo para sepsis neonatal temprana, en base a amikacina y ampicilina. Debido a ecografía se envía a esta unidad para su valoración.

A la exploración física paciente tiene como relevante sin presencia de ingurgitación yugular, tórax cilíndrico, simétrico, campos pulmonares bien ventilados, murmullo vesicular audible, ruidos cardiacos con primer ruido aumentado de tono, segundo ruido con desdoblamiento no permanente. Soplo sistólico eyectivo en área pulmonar irradiado a la punta II/IV con componente de tercer ruido y soplo mesodiastólico. Precordio activo, no se palpa esplenomegalia y presencia de hepatomegalia 3 cm por debajo del reborde costal, ausencia de red venosa colateral.

Se realiza radiografía de tórax en donde se aprecia silueta cardiaca en "bota", silueta cardiaca aumentada de tamaño, arco izquierdo pulmonar excavada y la puta levantada. Ramas pulmonares visibles. Con manejo a base de PGE1 que se encuentra en infusión a 0.2 mcg/kg/min.

Se realiza Angiotomografía (figura 1) la cual reporta retorno venoso total tipo III, venas pulmonares que drenan en un tronco común venoso descendente en sentido vertical que se extiende

hacia el sistema porta y se logra visualizar flujo hacia las venas suprahepáticas a nivel de venas pulmonares del lado derecho, no se logró identificar claramente la vena cava inferior. En la figura 2, Se logra visualizar un arco aórtico del lado derecho con descenso de aorta torácica descendente derecha, asimismo se logra identificar estenosis del tronco de arteria pulmonar las cuales reciben flujo de un arco aórtico izquierdo, el cual drena hacia la rama de las arterias pulmonares con un elemento vascular tortuoso irregular a este nivel. Hepatomegalia importante, malformación en arco aórtico derecho, hipoplasia del tronco de las arterias pulmonares las cuales están recibiendo flujo de un arco aórtico izquierdo con un elemento vascular tortuoso, así mismo se logra visualidad una cavidad ventricular del lado derecho con aparente doble salida, no se visualiza el bazo.



Figura 1. Angiotomografía con retorno venoso total tipo III



Figura 2. Angiotomografía con arco aórtico del lado derecho con descenso de aorta torácica descendente derecha

El día 1 de su ingreso se realiza el ecocardiograma como se observa en la imagen (figura 3), muestra 1. Situs ambiguo 2. yuxtaposición aortica cava a la izquierda, 3. Interrupción del segmento hepático de cava 4. Aurícula única con remanente del tabique interauricular 5. Válvula AV común 6. Ventrículo único de morfología izquierda 7. Atresia valvular pulmonar 8. Tronco pulmonar hipoplásico de 3.2 pulmonares confluentes de 3.3 mm la izquierda y 4 mm la derecha 9. Aorta anterior y derecha 10. Arco izquierdo 11. Conducto subclavio pulmonar que emerge de la subclavia izquierda con dirección a la izquierda y da un giro de 180 grados a la derecha para confluir a las arterias pulmonares, sin estenosis en su trayecto de 3.3 mm de diámetro y flujo continuo. 12. Venas pulmonares que confluyen dos a la porción derecha del atrio y dos a su izquierda.

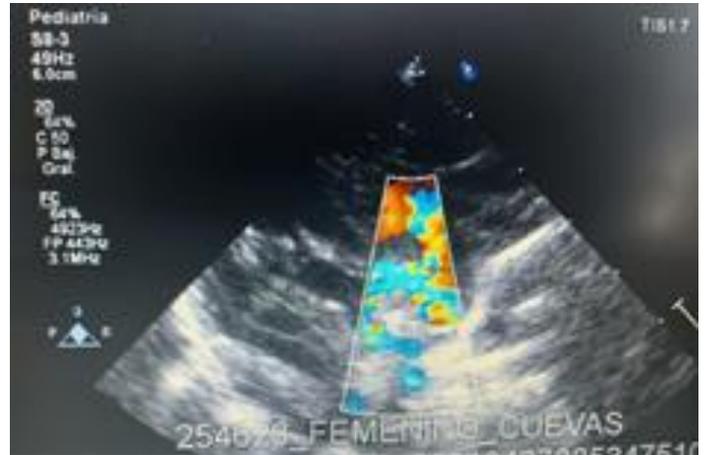


Figura 3. Ecocardiograma: Ventrículo único de morfología izquierda

El día 2 se valora con nuevo ecocardiograma (figura 4) el cual reporta disminución del calibre del conducto arterioso de 3.3 a 1.7mm, se sugiere por parte de cardiología mantener saturaciones mínimas de 60% y en caso de presentarlas por debajo de esta cifra, reiniciar manejo con prostaglandinas. Se valora por cirugía cardiovascular y se considera actualmente candidato para cirugía paliativa debido al deterioro clínico.

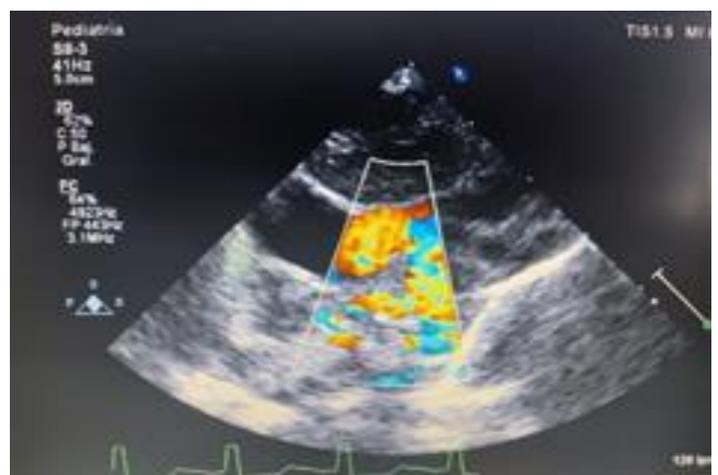


Figura 4. Disminución del calibre del conducto arterioso de 3.3 a 1.7mm

El día 5 se realiza la cirugía paliativa en base a fistula blalock-taussig modificada izquierda. Como hallazgos se evidencio un arco aórtico derecho, vena cava superior izquierda.

El día 9 se realiza ecocardiograma de control (figura 5) evidenciando lo siguiente: 1. Fistula pulmonar permeable con flujo sistólico de izquierda a derecha hacia la rama izquierda, 2. Se observa conducto subclavio pulmonar permeable con flujo continuo de izquierda a derecha, 3. Se observa confluencia de venas pulmonares en subcostal hacia colector que desemboca a vena porta, sin turbulencia al color.

A las 2 semanas presenta crisis hipóxica secundaria a la fistula Blalock-Taussig.

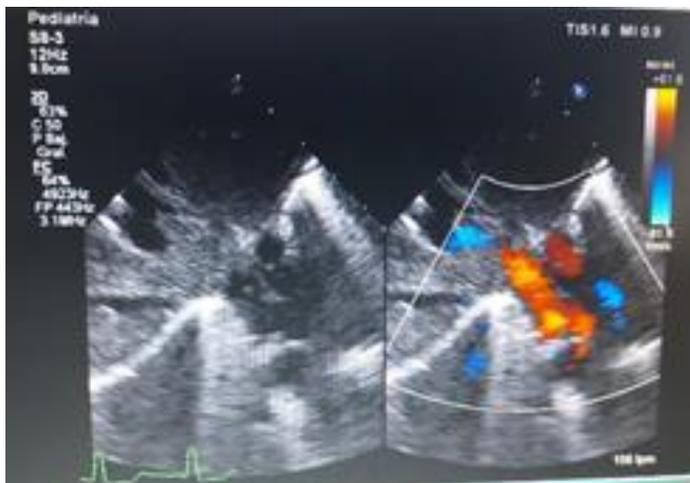


Figura 5. Fistula pulmonar permeable con flujo sistólico de izquierda a derecha hacia la rama izquierda.

DISCUSIÓN

La denominación de ventrículo único o corazón univentricular es inexacta, ya que siempre hay

2 ventrículos, aunque uno de ellos sea muy pequeño o no identificable. Incluye, un amplio número de anomalías cuyo nexo común es que existe un camino de manejo e intervenciones que llevan a la fisiología univentricular con cirugías paliativa por estadios con el procedimiento intermedio de Glenn hasta el procedimiento de Fontan-Kreutzer, donde el retorno venoso sistémico conecta directamente con las arterias pulmonares y el ventrículo soporta solo la circulación sistémica.¹

En la conexión AV univentricular se incluyen a continuación: 1) doble entrada: permeable, en la que las dos aurículas conectan con orificios permeables a una sola cámara ventricular dominante o principal. 2) Ausencia: atresia (raramente imperforación) de conexión izquierda o derecha, atresia tricúspidea o atresia mitral (una aurícula no se relaciona con ventrículo alguno. 3) entrada común: en la que ambas aurículas conectan solo con un ventrículo a través de una válvula común y orificio único.⁵

La forma más frecuente es aquella en que la cavidad ventricular tiene el patrón trabécula propio del ventrículo izquierdo y comunica a través del foramen bulboventricular con una cámara accesoria de morfología derecha de la que nace generalmente la aorta (en el 90% de los casos con discordancia ventriculoarterial), existiendo en más del 25% de los pacientes estenosis o atresia pulmonar.⁶

Al nacimiento suelen mostrar cianosis moderada, taquipnea y taquicardia, si el ductus arterioso se cierra presentan clínica de insuficiencia cardiaca grave con acidosis metabólica. En la radiografía de tórax es común encontrar anodina o con prominencia del tronco pulmonar. En el electrocardiograma es común encontrar eje hacia la derecha, ondas P picudas e hipertrofia del ventrículo derecho. El estudio diagnóstico de elección es el ecocardiograma, el cual la objetivación de la desviación anterior del septocornal, cuantificación del gradiente sistólico pico máximo del TSVD al tronco pulmonar y determinación de las zonas de obstrucción (dinámica subvalvular, fija valvular), el cortocircuito y localización del arco aórtico.⁷

La cirugía paliativa generalmente consiste en conectar una rama arterial sistémica a una de las ramas arteriales pulmonares para asegurar un flujo sanguíneo pulmonar adecuado, generalmente a través de un tubo (Shut de Blalock Taussig modificado).³

El tratamiento consiste en infusión de PGE1 tan pronto como se sospeche el diagnóstico para mantener la permeabilidad del conducto arterioso durante la exploración cardiaca e intervención. En cuanto a las técnicas quirúrgicas tenemos: 1) la operación de Blalock-Taussig que consiste en la sección de la arteria subclavia y anastomosis termino-lateral con la arteria pulmonar del mismo lado. 2) cirugía de Glenn, con-

siste en unión de la cava superior con las arterias pulmonares. 3) Cirugía de Fontan, el objetivo de esta operación es mejorar la supervivencia, disminución de la mortalidad asociada a arritmias, dilatación cardiaca y fenómenos tromboembólicos.¹

En el caso de nuestro paciente el plan es la realización de Fontan-Kreutzer y si no mejora la realización de trasplante cardiaco, pero presenta defunción a las 2 semanas de la cirugía por crisis hipóxica secundaria a la fistula Blalock-Taussig.

Al Jubair y cols. (1998) observaron que en 546 fístulas Blalock-Taussig, la mortalidad temprana fue significativamente influida por la edad y el peso del paciente, observando una mortalidad de 3,7% en menores de 1 semana y 5,1% en menores de 3 Kg.⁸

Se realizó un estudio de cohorte en el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI, en el que se incluyeron pacientes con cardiopatía congénita hemodinámicamente estables antes de ser sometidos a derivación paliativa tipo Blalock-Taussig. Los resultados finales mostraron que la acidemia, hipoxemia e hiperlactatemia son variables intercurrentes que forman parte de la evolución del niño cardiopata hipóxico, que tienen como resultado final la falla ventricular.⁹

CONCLUSIONES

Se trata de una patología frecuente dentro de las cardiopatías complejas y cianogeas, la relevancia de este caso es la detección oportuna y ofrecer tratamiento tanto farmacológico (prostaglandina E), paliativo y definitivo; en el caso de nuestro paciente se realizó fistula blalock-taussig modificada izquierda.

.Referencias

1. Martínez H, Adauto L, Alá P, Álvarez F, Solís P. Ventrículo único en un paciente de 5 meses, reporte de un caso. *Rev Cient Cienc Med.* 2010 ;13: 96-98
2. Avery G, Flechter M. Neonatología – fisiopatología y manejo del recién nacido, 5nd: Philadelphia, U.S.A. Editorial Médica Panamericana; 2001:1000-1015
3. Oliva Z, Zeballos G, Tarifa R, Lizarazu C. Ventrículo unico cardiopatía congénita. *Rev Gac Med Bol.* 2005;28: 47-51.
4. Bayes L, López S, Attie F, Alegría E. *Cardiología clínica: cardiopatía congénita*, 2da: España, Elsevier ;2002:636-641
5. Brotons D. *Cardiología Pediátrica y cardiopatías congénitas del niño y del adolescente.* *Rev Esp de Cardiol.* 2015:205-260
6. Osa L, Pascual M, Palencia M, García A, Caffarena J y Algarra F. Trasplante cardíaco en el ventrículo único. *Rev Esp Cardiol;* 1998: 488-93.
7. Cruz M, Cruz O, Mintegi S, Moreno J. *Manual de Pediatría.* 4 edición, España, Ergon;2020:1037-1050
8. Jaramillo G, Wálter M, Alvaro E. *Cardiopatía Congenita.* *Cols Jy;* 2003:1265-1271.
9. Aguilar P, Rodríguez L, Márquez H, Giménez J. Factores relacionados con mortalidad en pacientes pediátricos con derivación de Blalock-Taussig. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc;* 2014: 62-67.

Estructura, señalización y regulación de la adiponectina en relación con la sensibilidad a la insulina y diabetes gestacional: Hallazgos clínicos y genéticos

Structure, signaling and regulation of adiponectin in relation to insulin sensitivity and gestational diabetes: clinical and genetic findings

Alba Esthela López-Quintero¹, Itzel Irazú Coterode la Torre⁵, Karla Mayela Bravo-Villagra⁵, Adrián Herrera-Salazar², Verónica Judith Picos-Cárdenas³, Fred Morgan-Ortíz², Irak Mijail Trapero-Corona², José Francisco Muñoz-Valle^{4*}, Andres López-Quintero^{5*}

1. Servicio de Ginecología y Obstetricia. Hospital Civil de Culiacán
2. Servicio de Ginecología y Obstetricia. Centro de Investigación y Docencia en Ciencias de la Salud, Universidad Autónoma de Sinaloa.
3. Laboratorio de Genética, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Sinaloa.
4. Instituto de Investigación en Ciencias Biomédicas, Universidad de Guadalajara.
5. Instituto de Nutrigenética y Nutrigenómica Traslacional, Universidad de Guadalajara.

***Autor de correspondencia:** (Autoría compartida) José Francisco Muñoz Valle. Instituto de Investigación en Ciencias Biomédicas, Universidad de Guadalajara. Correo electrónico: biologiamolecular@hotmail.com
Andrés López Quintero. Instituto de Nutrigenética y Nutrigenómica Traslacional, Universidad de Guadalajara. Sierra Mojada 950, Puerta 7, Edificio Q, Primer Piso. Colonia Independencia, C.P. 44340. Guadalajara, Jalisco, México.
Correo electrónico: andres.lopezq@academicos.udg.mx +52(33)1058 5200 (ext. 33644).

DOI <http://dx.doi.org/10.28960/revmeduas.2007-8013.v12.n4.010>

Recibido 30 de abril de 2022, aceptado 21 de octubre de 2022

RESUMEN

El tejido adiposo sintetiza y secreta una serie de moléculas que intervienen en diversos procesos como la homeostasis energética, inmunidad e inflamación. La adiponectina está involucrada en el control de la homeostasis en tejidos sensibles a la insulina; se encuentra principalmente en circulación como oligómeros de distintos pesos moleculares que activan diversas vías de señalización. La implicación de adiponectina y sus isoformas en la regulación de la homeostasis energética y su posible uso como biomarcador pronóstico en la sensibilidad a la insulina generan la necesidad de conocer el impacto de intervenciones que modifiquen sus niveles circulantes o de expresión. Este conocimiento es particularmente importante en la búsqueda de estrategias para mejorar el estado metabólico de sujetos en condiciones metabólicas alteradas como la diabetes gestacional. Por lo que el objetivo de esta revisión fue integrar el conocimiento para mejorar la comprensión sobre la regulación de adiponectina y su aplicación clínica.

Palabras clave: Adiponectina, ADIPOQ, resistencia a la insulina, diabetes gestacional.

ABSTRACT

Adipose tissue synthesizes and secretes a series of molecules implicated in various processes such as energy homeostasis, immunity, and inflammation. Adiponectin is involved in the control of homeostasis in insulin-sensitive tissues; it is mainly found in circulation as oligomers of different molecular weights that activate diverse signaling pathways. The role of adiponectin and its isoforms in the regulation of energy homeostasis and its possible use as a prognostic biomarker in insulin sensitivity, generate the need to know the impact of interventions that modify its circulating or expression levels. This knowledge is particularly important in the search for strategies to improve the metabolic status of subjects with altered metabolic conditions such as gestational diabetes. Therefore, the objective of this review was to integrate knowledge to improve understanding of adiponectin regulation and its clinical application.

Keywords: Adiponectin, ADIPOQ, insulin resistance, gestational diabetes mellitus.

Introducción

El tejido adiposo se considera actualmente como un órgano endocrino que regula la homeostasis de nutrientes y la masa grasa por medio de la liberación de mediadores como son

las adipocinas, TNF- α , IL-6, inhibidor del factor activador del plasminógeno, angiotensinógeno y otros,¹ que además regulan la inflamación, la aterosclerosis y la sensibilidad a la insulina.² La adiponectina se ha reconocido como una de las

adipocinas más importantes a nivel metabólico por el rol que juega en la homeostasis de glucosa y en la resistencia a la insulina; su estudio es relevante al relacionarse con diversas patologías como lo es el Síndrome Metabólico, Diabetes Mellitus tipo 2, Diabetes Gestacional y algunas enfermedades cardiovasculares.³ Para ejercer sus funciones existen diversos mecanismos y vías de señalización a nivel molecular que se encargan de modular la expresión de esta adipocina. De aquí la importancia de investigar más a fondo sobre estas vías que pudieran dar la pauta para implementar tratamientos dirigidos a la regulación de adiponectina. La relación de esta adipocina con la resistencia a la insulina la han convertido en un posible biomarcador pronóstico y tratamiento diana de patologías relacionadas al aumento de riesgo cardiovascular y disfunción metabólica.⁴ Por tanto, el objetivo de la presente revisión fue integrar y actualizar el conocimiento de la última década sobre adiponectina en relación a su regulación genética, transcripcional y mediante factores ambientales; con énfasis en ensayos clínicos con modificaciones en el estilo de vida como intervenciones dietéticas y ejercicio en mujeres embarazadas o en sujetos con alguna alteración metabólica relacionada con la sensibilidad a la insulina y riesgo cardiovascular.

METODOLOGÍA

Se realizó una revisión narrativa no sistemática mediante una búsqueda avanzada en la base

de datos Pubmed; se introdujeron los términos (ADIPOQ) AND (gene expression), (ADIPOQ) AND (gestational diabetes), (ADIPOQ) AND (Polymorphism), (Adiponectin) AND (exosomes), (adiponectin) AND (isoforms), (adiponectin) AND (gestational diabetes), (gestational diabetes) AND (diagnosis) AND (adiponectin), (adiponectin pathway) y (insulin sensitivity) AND (adiponectin); dentro de un período de 10 años, comprendido entre 2011 y 2021, en los idiomas inglés y español, con los filtros "Clinical Study" "Clinical Trial" "Randomized Controlled Trial" "Observational study" "Multicenter study" "Review" "Books and Documents" "Humans". El método de selección de artículos se basó en una lectura detallada de los títulos, resúmenes y textos completos de los documentos que tuvieran entre sus objetivos describir el gen *ADIPOQ*, su expresión, variantes genéticas, detallar la estructura proteica, funciones y vías de señalización de la adiponectina, definir la sensibilidad y la resistencia a la insulina, describir la patología de la diabetes gestacional y su relación con la expresión y/o niveles circulantes de adiponectina, como método diagnóstico o pronóstico.

1. Vías de señalización activadas por adiponectina

La adiponectina es una adipocina secretada por los adipocitos y se encuentra presente en el plasma y en algunos tejidos como hígado,

músculo, tejido esquelético, osteoblastos, cardiomiocitos, linfocitos, glándulas adrenales, ovarios, placenta, testículos e hipófisis, es codificada por el gen *ADIPOQ* en humanos que se localiza en 3q27. En niveles altos se le atribuyen efectos positivos a nivel cardiovascular, además de estar relacionada directamente con la homeostasis de glucosa.⁵ Se le conoce con diversas nomenclaturas como ACRP30, AdipoQ, apM1, GBP28, ApN.^{1,6} Está formada por 244 aminoácidos y cuenta con un peso molecular de 28 kDa en humanos. Su estructura molecular se compone de una región de señalización en su grupo NH₂ terminal, una región variable, un dominio colágeno y un dominio globular en su grupo COOH terminal.^{5,6} A nivel plasmático podemos encontrar oligómeros de adiponectina circulando en distintas formas multiméricas. Cerca del 90% de adiponectina circulante se encuentra unida a una estructura de alto peso molecular (PMA) o de bajo peso molecular (PMB), el 10% restante circula en forma de trímeros compuesto por 3 moléculas de adiponectina.⁷ La hidroxilación y glicosilación de las 4 lisinas del dominio colágeno juegan un papel importante en mejorar las concentraciones de insulina para inhibir la gluconeogénesis en los hepatocitos.¹ Se ha descrito que la adiponectina inhibe la expresión de fosfoenol piruvato carboxiquinasa y glucosa-6-fosfatasa suprimiendo en consecuencia la gluconeogénesis.⁸

La adiponectina se encuentra presente en el plasma en su forma globular, como resultado de

la proteólisis, pero en cantidades muy pequeñas. La forma globular de adiponectina puede activar la vía cinasa activada por monofosfato de adenina (AMPK) en músculo esquelético e incrementar la fosforilación de coenzima A carboxilasa (CoAC), oxidación de ácidos grasos, producción de lactato en miocitos y captación de glucosa, reduciendo la gluconeogénesis en hígado.^{9,10,11} Las isoformas de adiponectina tienen diferentes propiedades biológicas y por lo tanto, diferentes objetivos tisulares. Para poder ejercer sus propiedades biológicas la adiponectina debe unirse a ciertos receptores específicos como lo son AdipoR1, AdipoR2 y cadherina-T. La expresión y afinidad de estos receptores por adiponectina es distinta. Particularmente, cadherina-T presenta mayor afinidad por la isoforma PMA y posee la capacidad de iniciar una vía de transducción de señal por sí misma,^{5,12} los receptores se expresan en adipocitos principalmente, pero cada uno tiene una expresión distinta en diferentes tejidos, mientras que AdipoR1 se expresa en músculo esquelético principalmente, AdipoR2 se expresa en hígado.¹ Estos receptores son los responsables de los efectos biológicos de la adiponectina, como lo es el aumento en la sensibilidad a la insulina y el aumento en la captación de glucosa en músculo esquelético. Los genes de estos receptores se encuentran localizados en el cromosoma 1, *locus* 1p36.13-q41 y en el cromosoma 12, *locus* 12p13.31, respectivamente.⁵ El bloqueo genético de AdipoR1 provoca aumento

en la gluconeogénesis y disminución en la activación de AMPK, mientras que la eliminación de AdipoR2 provoca un deterioro de la captación de la glucosa acompañado de una disminución en la actividad del receptor alfa activado por peroxisomas (PPAR- α) en el hígado. Por otro lado, la sobreexpresión hepática de AdipoR1 y AdipoR2 mejora la sensibilidad a la insulina y la sobreexpresión de AdipoR1 en el músculo esquelético aumenta la captación de glucosa y la síntesis de glucógeno.¹³ Existen diferentes reguladores a nivel transcripcional y postraduccionales, tal como, PPAR- γ considerado como un indicador positivo para la expresión de adiponectina. C/EBP α se considera un factor transcripcional clave para la síntesis de adiponectina y por último SREBP otro factor transcripcional asociado a la síntesis en el adipocito.¹² Se ha encontrado que existe una proteína de unión intracelular que actúa junto a los receptores AdipoR1 y AdipoR2 llamada APPL1, las variantes genéticas en el gen de esta proteína se correlacionan con la distribución de la grasa corporal y una alta prevalencia de diabetes. Esta proteína se une directamente a los dominios intracelulares de los receptores AdipoR1 y AdipoR2 mediando así las acciones de la adiponectina en la regulación del metabolismo energético y la sensibilidad a la insulina. Otra de las vías por la cual se ha descrito el incremento de la sensibilidad a la insulina es por medio del aumento en la expresión del sustrato del receptor de insulina tipo 2

(IRS2) hepático, por medio de una vía dependiente de IL-6 y posterior inducción de STAT3.⁶ La señalización a través de los receptores antes descritos conduce a la activación de vías como AMPK y PPAR- α .^{9,14}

La adiponectina activa vías de señalización para ejercer sus funciones a nivel metabólico y dependiendo del tejido donde se exprese, algunas de estas vías ya conocidas son AdipoR1, AdipoR2, AMPK, Ca²⁺, PPAR- α y ceramidas, por medio de estas es que se pueden llevar a cabo ciertos procesos, por ejemplo la disminución del estrés oxidativo a nivel de tejido muscular esquelético, aumento de la sensibilidad a la insulina, reducción de la síntesis de lípidos con una mejora en la homeostasis de los mismos, aumento de la biogénesis mitocondrial, prevención de la apoptosis endotelial con la consiguiente producción de sustancias antiinflamatorias como la IL-10.^{6,15,16}

Algunos estudios han aclarado cómo APPL1 modula la activación de AMPK mediada por adiponectina a través de la quinasa B1 (LKB1). APPL1 se activa con adiponectina e interactúa con la proteína fosfatasa 2A (PP2A) y con la proteína quinasa C (PKC-zeta), su unión activa a PP2A y desfosforila a PKC-zeta, generando una reducción en la fosforilación de LKB1 lo que provoca la translocación del núcleo al citosol de LKB1 para interactuar con APPL1 y activar AMPK. Algunos hallazgos demuestran que la expresión de APPL1 se encuentra asociada con

la obesidad y la sensibilidad a la insulina; el aumento en la expresión de APPL1 podría contribuir al desarrollo de DM2 en humanos.¹³

La activación de AMPK inducida por adiponectina previene la inflamación del miocardio y la miocardiopatía diabética a través de un aumento en la oxidación de ácidos grasos; en hígado conduce a una disminución de la gluconeogénesis y disminuye la biosíntesis de lípidos mediante la inhibición de esteroides (ver figura 1A); en páncreas aumenta la oxidación de ácidos grasos a través de la inhibición de CoAC. La activación de ceramidasa inducida por adiponectina previene la apoptosis de los cardiomiocitos. Los AdipoRs al elevar la captación de glucosa mediada por APPL1-Rho-ROCK previene la cardiopatía diabética. La activación de la cascada Sphk-1-COX-2 inducida por adiponectina previene el infarto al miocardio. Mientras que en médula ósea, la adiponectina aumenta la diferenciación de osteoblastos a través de la expresión y activación de COX-2.¹⁷

La adiponectina ha sido propuesta como un potencial biomarcador pronóstico y tratamiento diana para la aterosclerosis, la inflamación, la resistencia a la insulina en pacientes con enfermedades cardiovasculares, síndrome metabólico (SM), obesidad y DM2, incluso algunos autores han relacionado los niveles altos de adiponectina con una disminución del riesgo de DM2 ya que se conoce que estimula la secreción de insulina y captación de glucosa por

parte de los tejidos periféricos suprimiendo la producción de glucosa a nivel hepático.⁴ Un enfoque distinto, de acuerdo a varios autores, es la búsqueda de nuevos fármacos dirigidos para modular la expresión/activación de la adiponectina en tejidos específicos, inducir la activación de los receptores de adiponectina y la señalización de efectores río abajo, lo cual podría ser beneficioso para aquellos casos de resistencia a la adiponectina y tratar los efectos del SM.^{10,17}

La principal acción sensibilizante a la insulina de la adiponectina resulta de la disminución de la gluconeogénesis hepática y un aumento del transporte muscular de glucosa. En segundo lugar, de la mejora del consumo de energía y oxidación de ácidos grasos en tejidos periféricos con el objetivo de aumentar la producción de ATP. La disminución resultante de los niveles de lípidos a nivel hepático y músculo esquelético aumenta la sensibilidad a la insulina.³

Los niveles circulantes de adiponectina se incrementan posterior a la pérdida de peso, sin embargo, si solo se realiza ejercicio y no existe una pérdida de peso significativa, no aumentarán los niveles de adiponectina, pero si mejorará la resistencia a la insulina, esto sugiere que existen vías de sensibilización a la insulina distintas a la modulación de adipocinas.³ Varios estudios demuestran que la expresión de AdipoR1 y AdipoR2 pueden cambiar si se realiza ejercicio lo que puede contribuir a mejorar la sensibilidad a la adiponectina, sin embargo se

requiere mayor investigación a esta posibilidad.¹⁸

Los niveles de adiponectina circulante están altamente relacionados con niveles bajos de colesterol HDL y niveles altos de triglicéridos, considerándose como biomarcador importante del síndrome metabólico.³ Por su parte, la obesidad además de disminuir los niveles de adiponectina en plasma, disminuye la expresión de AdipoR1/R2, lo que reduce la sensibilidad a la adiponectina y conduce a la resistencia a la insulina.^{16,18}

Durante el embarazo, las mujeres con obesidad o diabetes gestacional (DG) usualmente presentan niveles bajos de adiponectina circulantes y se encuentra asociado con un incremento en el crecimiento fetal. La señalización de adiponectina en músculo esquelético e hígado en mujeres embarazadas incrementa la sensibilidad a la insulina, mientras que la adiponectina presente en placenta promueve la resistencia a la insulina.¹⁹

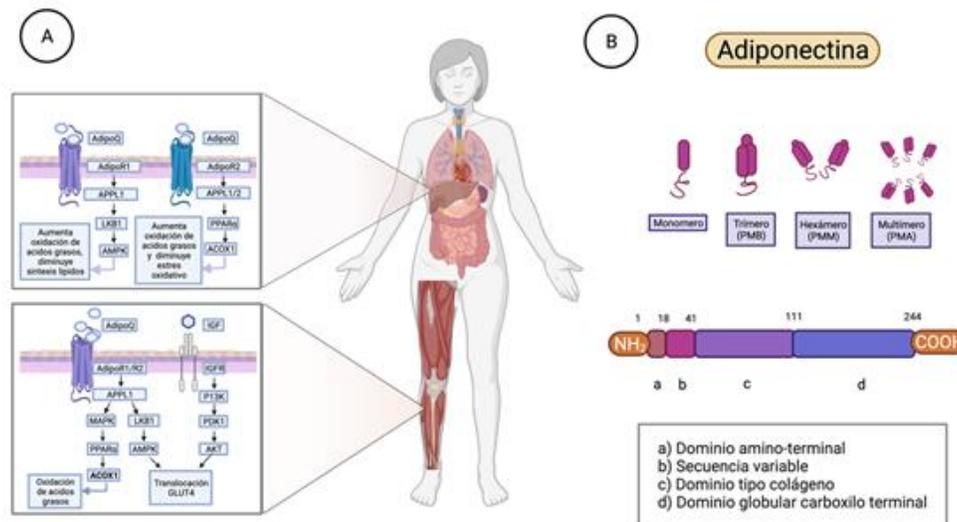


Figura 1. Señalización e isoformas de adiponectina: **A.** Adiponectina interactúa a través de sus receptores AdipoR1/AdipoR2 para desencadenar vías de señalización que activan AMPK o PPAR- α en tejido hepático o muscular; asimismo, adiponectina podría interactuar con factores de crecimiento como IGF. *APPL1*: proteína adaptadora, fosfotirosina que interactúa con el dominio PH y el zipper de leucina 1. *LKB1*: quinasa hepática B1. *ACOX1*: acil coenzima A oxidasa 1. *PPAR- α* : receptor activado por el proliferador de peroxisomas alfa. *AMPK*: quinasa activada por monofosfato de adenina. *IGF*: factor de crecimiento similar a la insulina. *IGFR*: Receptor del IGF. *PI3K*: fosfoinositol 3 quinasa. *PDK1*: quinasa dependiente de fosfoinositol-1. *GLUT4*: transportador de glucosa 4. **B.** La estructura de adiponectina comprende cuatro dominios: amino-terminal, secuencia variable, tipo colágeno y el globular en el extremo carboxilo-terminal. En circulación, adiponectina se puede encontrar como monómeros u oligómeros de PMB, PMM o PMA; estas isoformas interactúan de forma distinta con los receptores antes descritos. *PMB*: adiponectina de bajo peso molecular. *PMM*: adiponectina de peso molecular medio. *PMA*: adiponectina de alto peso molecular. *Modificado de:* Roy, 2021; Nguyen, 2020; Choi, 2020; Gu, 2014.

2. Isoformas de la adiponectina

La adiponectina es una proteína multimérica, estructuralmente similar al complemento C1q, contiene un dominio similar al colágeno nitrógeno terminal y un dominio globular carboxilo terminal. Conforme a esta estructura se conocen tres isoformas: La isoforma PMB está compuesta por trímeros con un peso de 60 kDa; la adiponectina de peso molecular medio (PMM) por hexámeros de 150 kDa; y la de PMA, por multímeros de 12 a 32 monómeros de 420 kDa (ver figura 1B).²⁰

A nivel poblacional, se ha encontrado que las mujeres tienen niveles más altos de adiponectina total y de PMA que los hombres; además se han descrito variaciones entre grupos étnicos, donde los asiáticos y los latinos tienen niveles de adiponectina total y de PMA más bajos que los caucásicos.²¹

La isoforma de PMA se considera la adiponectina con mayor actividad biológica, ya que participa en la sensibilidad a la insulina, la captación de glucosa y el metabolismo lipídico. Por otra parte, la adiponectina globular se ha visto involucrada en efectos proinflamatorios, aumentando los niveles de IL-8, GM-CSF y de la MCP-1, además de ser un fuerte activador de la vía NF- κ B.²⁰

Por otra parte, se ha visto que la tasa de aclaramiento de adiponectina, con una media de 30

a 90 minutos, difiere entre sus distintas isoformas. En la circulación la isoforma de PMA tiene una vida más larga, con una media de 83 minutos, mientras que la isoforma de PMB tiene la vida media más corta con 32 minutos aproximadamente.²¹

Múltiples estudios han intentado explicar las diferencias entre los fenotipos de los sujetos de estudio basado en las isoformas de adiponectina. Un ejemplo, fue en un estudio multicéntrico donde se estudiaron dos variantes étnicas en el gen *ADIPOQ*, G45R (hispanoamericanos) y R55C (afroamericanos), donde encontraron niveles medios de adiponectina 20% menores a los no portadores, pero sin diferencias clínicas o bioquímicas; las muestras de suero de los portadores mostraron una ausencia de la isoforma PMA y una marcada reducción en la isoforma PMM, pero un aumento aproximado del doble en la isoforma de PMB, argumentando un efecto compensatorio en la pérdida o reducción de otras isoformas.²²

3. Sensibilidad a la insulina y su relación con la adiponectina

La sensibilidad a la insulina se da mediante la sinergia de factores metabólicos, donde interviene la genética, la epigenética, la activación o inhibición de diversas vías metabólicas, el estilo de vida, patologías y estadios fisiológicos como lo es el embarazo. En contraparte, la resistencia a la insulina es la alteración de la respuesta celular a la insulina, con alteraciones metabólicas

en el hígado, músculo esquelético y tejido adiposo blanco, que se caracteriza clínicamente por hiperinsulinemia y dislipidemia.²³

Se ha encontrado que la adiponectina es responsable de hasta un 73% en la variación de la sensibilidad a la insulina.²⁴ Uno de los múltiples mecanismos que emplea para mejorar los efectos de la insulina, es por medio de la estimulación de la (AMPK), lo que da como resultado una mayor fosforilación de la CoAC, y con ello, la disminución de la expresión hepática de enzimas gluconeogénicas, como fosfoenolpiruvato carboxiquinasa y glucosa-6-fosfatasa; que en consecuencia disminuye la producción endógena de glucosa hepática (gluconeogénesis). Asimismo, aumenta la oxidación de ácidos grasos y la captación de glucosa en el músculo esquelético a través de la activación de PPAR- α .²³

A su vez, la adiponectina promueve la secreción de insulina estimulada por glucosa mediante la fosforilación de la proteína adaptadora APPL1, con la posterior señalización de PPAR- γ y la vía fosfatidilinositol 3 cinasa (PI3K/Akt), que desencadena mecanismos antiapoptóticos en las células beta pancreáticas.²⁵

Los adipocitos hipertróficos causan resistencia a la insulina y SM relacionado con la obesidad. La adiponectina, por su parte, promueve el almacenamiento lipídico en los depósitos de grasa subcutánea, ya que el depósito de lípidos

en el tejido visceral conduce a una inflamación sistémica. De hecho, esta adipocina se conoce por sus efectos antiinflamatorios que mejoran la sensibilidad a la insulina; promueve la polarización de los macrófagos hacia el fenotipo M2 (antiinflamatorio) y atenúa la expresión del fenotipo M1 (proinflamatorio).²⁶

De igual forma, la sobrealimentación crónica rica en ácidos grasos saturados y la elevación concomitante de los niveles de insulina dan como resultado una disminución de la expresión de los receptores de adiponectina (AdipoR1/R2), con lo cual no existe la unión receptor-proteína y conlleva a un descenso en los efectos de la adiponectina, definiendo este efecto como resistencia a la adiponectina. En consecuencia, la resistencia a la insulina junto con la resistencia a la adiponectina forman un círculo vicioso.²⁷

Otro factor fundamental en la regulación de la acción de la insulina es la microvasculatura. Para que la insulina actúe sobre las células musculares, primero debe transportarse a través del endotelio capilar para ingresar al espacio intersticial antes de que pueda unirse a su receptor en el miocito, y una expansión del área de superficie de intercambio endotelial aumentará notablemente los niveles de insulina. Por eso, se ha demostrado que el ejercicio, la angiotensina 1-7, los bloqueadores del receptor tipo 1 de la angiotensina II, el resveratrol, el pép-

tido 1 similar al glucagón, la ranolazina y la adiponectina, mediante su efecto vasodilatador poseen propiedades sensibilizantes a la insulina.²⁸

Clínicamente es posible la evaluación precisa de la resistencia a la insulina mediante el método de la pinza euglucémica hiperinsulinémica ("estándar de oro" para determinar esta condición metabólica); sin embargo, la complicidad de esta técnica, por el potencial peligro inherente de hipoglucemia, limita su uso rutinario.²⁹

De ahí, la necesidad de crear otros instrumentos de medición como la evaluación del modelo homeostático (HOMA-IR) o la proporción leptina/adiponectina.³⁰ Algunas hepatocinas y adipocinas han sido propuestas para la evaluación de la sensibilización de la insulina. Dentro de las hepatocinas sensibilizadoras se encuentran el factor de crecimiento de fibroblastos humanos 21, el cual mejora la captación de glucosa del músculo esquelético y tiene efectos antiapoptóticos; la vaspina, con efectos antiinflamatorios; la grelina que modula la señalización del receptor de insulina y la secreción de insulina; y la omentina que se correlaciona positivamente con la adiponectina. En contraparte, están las adipocinas que favorecen la resistencia a la insulina como la leptina, reguladora del apetito, cuyos niveles séricos son directamente proporcionales a la masa grasa y se contraponen a los niveles de adiponectina; la proteína de unión a ácidos grasos de adipocitos, que media el transporte de ácidos grasos y cuyos niveles fueron predictivos en el desarrollo de DM2; la resistina,

que tiene un papel inflamatorio en la función de las células B del páncreas; la apelina, asociada a la obesidad; la quemerina, correlacionada con el IMC, el perfil lipídico, la presión arterial y el desarrollo de DM2; la fetuína B, la cual reduce la supresión de la gluconeogénesis mediada por insulina; TNF- α , citocina proinflamatoria que induce la resistencia a la insulina mediante la inhibición de la expresión del transportador GLUT4; y la IL-6, que reduce la fosforilación del sustrato del receptor de insulina (IRS) y Akt.^{29,31}

Por otro lado, el embarazo es un estado que implica varios cambios anatómicos y fisiológicos, siendo uno de los más importantes la alteración de la sensibilidad a la glucosa. En la segunda mitad del embarazo, la sensibilidad a la insulina disminuye tanto que la secreción de insulina debe aumentar de 2 a 2.5 veces en comparación con los valores de pregravidéz, los niveles de ácidos grasos libres posprandiales aumentan y el metabolismo de la glucosa mediado por la insulina se reduce a aproximadamente un 50%. La diabetes gestacional (DG), por su parte, se desarrolla cuando la secreción de insulina no es suficiente para compensar el aumento de la resistencia a la insulina durante el embarazo. Los mecanismos responsables del desarrollo de la DG no se conocen por completo, no obstante se han visto involucradas adipocinas como la adiponectina, la leptina, la resistina, la omentina, la apelina, la quemerina, la IL-6, el TNF- α , entre otras.³² (Ver figura 2A)

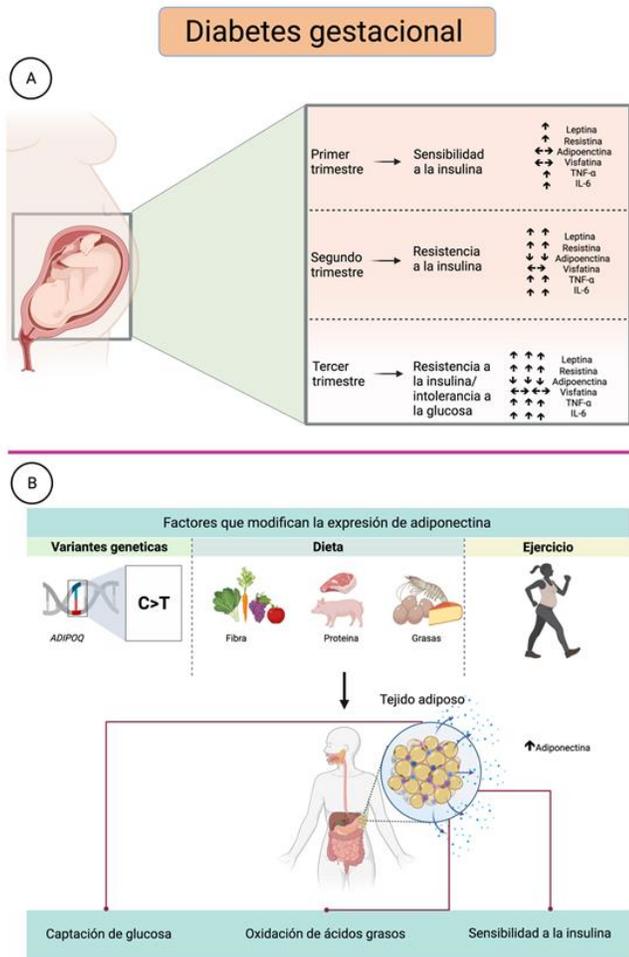


Figura 2. Reguladores de la adiponectina: **A.** Cambios en la concentración de las principales adipocinas durante el embarazo, desde el primer al tercer trimestre, y su relación con la sensibilidad a la insulina. *TNF- α* : factor de necrosis tumoral alfa. *IL-6*: interleucina 6. **B.** Factores que modifican la expresión de *ADIPOQ*. Modificado de: Aviram, 2020; De Luis, 2019; Aller, 2019; Moghadasi, 2012.

4. Variantes genéticas en el gen *ADIPOQ*

La síntesis de adiponectina tiene un fuerte componente genético, con un factor hereditario estimado de aproximadamente 70%; en consecuencia, las variantes genéticas de un solo nucleótido (SNV) se han visto relacionadas con los niveles séricos de adiponectina. De Luis (2019) demostró, mediante un ensayo clínico aleatorizado, la influencia de una dieta hipocalórica rica

en ácidos grasos insaturados (poliinsaturados y monoinsaturados) sobre los valores circulantes de adiponectina, ya que funcionan como ligandos para el factor de transcripción PPAR- γ , el cual regula a la alza la expresión del gen *ADIPOQ* y por ende aumenta los niveles de adiponectina. En ese estudio se encontró que el genotipo GG de la variante *ADIPOQ* rs1501299 se asoció a una mejora significativa en los niveles de adiponectina, insulina y una disminución de la resistencia a la insulina (valorado por HOMA-IR) después de dos dietas hipocalóricas con diferente perfil de grasas insaturadas.³³ Por otro lado, una intervención en sujetos con SM sometidos a una dieta rica en ácidos grasos saturados (AGS) durante 4 semanas, posteriormente cambiada a una dieta rica en ácidos grasos monoinsaturados (AGMI) por 24 semanas más; demostró que la dieta rica en AGS con el alelo de riesgo T (rs1501299) en la posición +276 se encuentra asociado a una concentración mayor de adiponectina sérica; mientras que los sujetos con el alelo A (rs17300539) en la posición -11391 con una dieta rica en AGMI tenían menor índice de masa corporal (IMC) y menor riesgo de obesidad en comparación con el alelo G.³⁴ De forma análoga, se probaron otras dietas con resultados similares, como una dieta hipocalórica con alto porcentaje en proteínas y baja en carbohidratos, en donde se encontró que el genotipo GG del polimorfismo *rs1501299* de *ADIPOQ* se relaciona con una aumento en los niveles séricos de adiponectina, una mejoría tanto

en la resistencia a la insulina como en el perfil lipídico, comparado con los portadores del alelo T;³⁵ mientras que, en una dieta Mediterránea hipocalórica se descubrió que el alelo T de *ADIPOQ* (rs1501299) podría ser un predictor de falta de respuesta al HOMA-IR, a la insulina, glucosa en ayunas y colesterol LDL, en sujetos obesos.^{36,37} Por otro lado, los sujetos con genotipo CC del SNV rs266729, ubicado en la región promotora proximal del gen *ADIPOQ*, mostraron una mejor respuesta de los niveles de colesterol LDL, HOMA-IR, insulina y adiponectina que los portadores del alelo G antes de la pérdida de peso provocada por la misma dieta.³⁸ Siitonen y colaboradores, basándose en la premisa de un plan personalizado de dieta intensiva y ejercicio encontraron que en individuos con el alelo G de la variante *rs266729* presentaron mayor peso corporal y menor riesgo de DM2 que los individuos con el genotipo CC. Por último, se encontró que el alelo G de la variante *rs6773957* estaba asociada a bajas concentraciones de adiponectina y a mayor peso corporal.^{39,40} En pacientes chinos con SM se encontró que los niveles de triglicéridos (TG) eran menores en individuos con genotipo CG para la variante *rs266729* y los niveles de colesterol HDL fueron mayores en comparación con el genotipo CC. Mientras que para la variante *rs16861205* los individuos con el genotipo AA presentaron menores niveles de glucosa con respecto a aquellos individuos con genotipo GG. Por otro

lado los individuos con genotipo CC para la variante *rs1063539* mostraron mayores cifras de presión arterial sistólica y diastólica comparada con individuos con genotipo GG.⁴¹ Otro estudio realizado en población china demostró que para el genotipo AT de la variante *rs7649121* y AG de la variante *rs2241767* presentan mayor riesgo de padecer DM2.⁴²

Asimismo, se ha informado acerca de la relación entre la adiponectina y la grasa visceral, donde el aumento de la segunda ocasiona la disminución de la primera, desencadenando una probable resistencia a la insulina y enfermedades como la DM2. Existen variantes relacionadas a estos trastornos metabólicos; los SNV rs10937273 y rs1648707, en la región reguladora de *ADIPOQ*, se asociaron con niveles reducidos en adiponectina y una resistencia a la insulina independiente de la acumulación de grasa visceral, en mujeres japonesas; estas SNV afectan la sensibilidad a la insulina mediante la regulación de la producción de adiponectina del tejido adiposo.⁴³ El alelo G del gen de la adiponectina en la posición -11377 (C/G) aumentó el riesgo 2.64 veces a desarrollar diabetes mellitus tipo 1 (DM1), ya que se correlaciona con un nivel bajo de adiponectina, por lo que se le considera un buen predictor de la enfermedad.⁴⁴

En cuanto a los estudios con los genotipos SNV276, SNV45 y la variante rs222857, se encontró que están relacionados con niveles bajos

de adiponectina; y que la actividad física en los portadores influye de la misma manera que en los no portadores sobre los valores circulantes de adiponectina, cuando se interviene a sujetos obesos con ejercicio aeróbico o de resistencia; esto debido a que influyen otros factores como el mejoramiento de la aptitud cardiorrespiratoria y la sensibilidad a la insulina.^{45,46}

Mediante un análisis basado en microsatélites, Hollewege y colaboradores consideraron dos puntos importantes para realizar el estudio; el primero, los niveles proteicos de adiponectina en plasma y el segundo, el análisis del gen *ADIPOQ*. El estudio se realizó en 88 familias hispanicas con aterosclerosis por resistencia a la insulina. Los datos fueron recopilados de diversas fuentes considerando variantes de alto impacto y baja frecuencia, encontraron asociación de la variante *rs200573126* presente en 7 de 88 familias estudiadas con una frecuencia presente del 1.1%.⁴⁷

5. Expresión génica del gen *ADIPOQ*

La regulación de la expresión de adiponectina se da a través de modificaciones en el estilo de vida como dieta y ejercicio (ver figura 2B); lo cual se ve reflejado en ensayos de intervención donde se analizaron los efectos del aceite de canola enriquecido con ácido docosa-hexanoico,⁴⁸ los AGS y los ácidos grasos poliinsaturados (AGPI).⁴⁹ Así como, la evaluación del ejercicio y antecedentes de historia familiar de DM⁵⁰ o el entrenamiento de alta intensidad.⁵¹

En un estudio de intervención nutricional controlado aleatorizado y cruzado se investigó el efecto de 5 aceites con diversas concentraciones de ácido alfa-linolénico (ALA), ácido linoleico (AL), ácido oleico (AO) y ácido decosahecanoico (ADH) sobre biomarcadores plasmáticos de inflamación y expresión de ciertos genes relacionados. Las intervenciones se realizaron por cuatro semanas con periodos de lavado de 2-4 semanas en sujetos con obesidad abdominal y por lo menos otro criterio para la definición de SM. El aceite de canola enriquecido con ADH incrementó las concentraciones plasmáticas de adiponectina comparado con el tratamiento control a base de aceite de maíz (+4.5% $\mu\text{g/L}$ vs +0.37%, $p=0.04$) así como con el aceite de linaza (+6.9%, $p=0.0008$). Aunque no existe una evaluación de la expresión génica de *ADIPOQ*, se encontró que el aceite de canola enriquecido con ADH redujo la expresión relativa de *IL1B* comparado con aceite de maíz y canola (-11% y -13%, respectivamente). En consecuencia, se propone que los efectos anti-inflamatorios del ADH podrían ocurrir a través de la regulación a la baja de *IL1B*.⁴⁸

La composición dietética de grasa podría modificar el epigenoma en tejido adiposo, por lo que en un ensayo clínico doble ciego aleatorizado se evaluó el impacto de 7 semanas con una ingesta excesiva en AGS o AGPI sobre la metilación en tejido subcutáneo de seres humanos. Se observó que la sobrealimentación con AGS o AGPI confieren cambios en los patrones

de metilación. La sobrealimentación incrementó significativamente la metilación promedio de las islas CpG en tejido adiposo. Particularmente, se observó que la metilación de 4875 sitios CpG fue diferente entre las intervenciones. Los AGPI condujeron a una modificación en la metilación promedio de 1797 genes, de los que destacan *FTO*, *IL6*, *INSR* y *POMC*, aunque no hubo modificación a nivel transcripcional; por otro lado, los AGS modificaron la metilación en 125 genes, tal como *ADIPOQ* y la expresión de 28 transcritos. Aunado a lo anterior, la metilación de 12 sitios CpG se asoció con el incremento de peso en respuesta al exceso de energía.⁴⁹

Se ha descrito que la hijas de pacientes con diabetes tienen menor sensibilidad a la insulina que mujeres sin historia familiar positiva de diabetes, no obstante, su sensibilidad a la insulina mejora en mayor medida con el ejercicio. En un estudio de intervención con ejercicio durante 7 semanas en mujeres con al menos un padre con DM2 y aquellas sin familiares de primer o segundo grado con DM2, se observó una disminución significativa de la masa grasa. En el grupo control se observó una disminución significativa en la masa grasa, adiponectina plasmática y el ARNm de la leptina. Así, mujeres con antecedentes familiares de DM2 mostraron una mayor sensibilidad a la insulina y el ARNm de *LEPR* (isoforma larga del receptor de leptina) post-intervención. En contraparte, se disminuyó la masa grasa, adiponectina y leptina plasmática. En ambos grupos la expresión de los genes

ADIPOQ, *ADIPOR1* y *ADIPOR2* no mostraron diferencias. Para todas las participantes se mostró una correlación positiva de la sensibilidad a la insulina con los niveles circulantes de adiponectina y de forma negativa con los niveles circulantes de leptina. Se concluye que los cambios en leptina se relacionan más fuertemente con los cambios en la sensibilidad a la insulina por ejercicio en comparación con adiponectina.⁵⁰

Moghadasi y cols., condujeron un estudio de intervención con ejercicio por 12 semanas en el que se incluyeron 16 hombres con sobrepeso y obesidad (41 años en promedio), en donde se mostró un incremento en la expresión génica de adiponectina en tejido adiposo subcutáneo de abdomen y glúteo en comparación con el grupo control. Además, los niveles plasmáticos de adiponectina se elevaron y la resistencia a la insulina disminuyó posterior al entrenamiento comparado con el grupo control. Cuando los sujetos se sometieron a una semana sin entrenamiento, no se observaron modificaciones en las variables para el grupo de intervención. Por lo que, un entrenamiento de resistencia de alta intensidad condiciona a un incremento de los niveles de ARNm de adiponectina en sujetos hombres con obesidad. Los autores sugieren que el ejercicio de alta intensidad podría incrementar los niveles de adiponectina cuando se realiza una intervención que se acompaña de reducción de peso, masa grasa y resistencia a la insulina.⁵¹

6. Adiponectina y Diabetes Gestacional

La diabetes gestacional (DG) es una patología donde hay una resistencia a la insulina transitoria debido a la incapacidad de las células β pancreáticas para satisfacer las necesidades de insulina del cuerpo, además hay una desregulación en las adipocinas, donde la adiponectina, con propiedades antiinflamatorias y efectos sensibilizantes a la insulina, disminuye su concentración, mientras que la leptina, involucrada en procesos de inflamación, obesidad y la resistencia a la insulina, eleva sus valores. Los cocientes adiponectina/leptina (A/L) y leptina/adiponectina (L/A), se han convertido en posibles marcadores para detectar resistencia a la insulina y DG, en etapas tempranas del embarazo, siendo significativamente menor en mujeres obesas.² Por otro lado, se ha visto que el cociente adiponectina/HOMA-IR (A/H) actúa como un importante biomarcador del SM, incluso con más fuerza que el HOMA-IR o la adiponectina por sí solos.⁵²

Se han intentado implementar medidas terapéuticas que aumenten la sensibilidad a la insulina en pacientes con DG, de entre ellas está la administración de inositol fosfoglicano, un mediador intracelular de la señal de insulina que se correlaciona con la sensibilidad a la insulina en la DM2, el cual mostró una disminución del HOMA-IR tanto en mujeres con DG como en mujeres sin DG (50% en el grupo de estudio frente al 29% en el grupo de control), aunque no

se informaron diferencias significativas para la adiponectina.⁵³ De igual forma, se han intentado aumentar los niveles de adiponectina en la leche materna mediante dieta y suplementación con probióticos, donde la intervención dietética aumentó la concentración de adiponectina en el calostro, con una diferencia significativa al compararla con el grupo control (12.7 ng/mL [10.6-29.7] frente a 10.2 ng/mL [9.9-13.2]), concluyendo en la importancia del estado nutricional durante el embarazo, y considerando que la adiponectina en calostro tiene efectos potenciales sobre el metabolismo, la nutrición y la función inmunológica en los recién nacidos.⁵⁴

El índice HOMA-IR así como el índice de comprobación cuantitativa de sensibilidad a la insulina (QUICKI) se han propuesto como predictores prometedores para la necesidad de tratamiento médico en las pacientes con DG. Así lo demuestra el estudio prospectivo observacional realizado por Aviram y colaboradores en el que se encontró que la combinación de HOMA-IR y QUICKI podían predecir la necesidad de medicación en primer trimestre con una especificidad del 90%, pero con una sensibilidad baja. Sin embargo, observaron que el mejor modelo de predicción fue la combinación de HOMA-IR, QUICKI, edad materna, medición de glucosa plasmática en ayuno en primer trimestre y los valores de resistina, el cual presentaba una sensibilidad y especificidad cercana al 90% (87.5%).⁵⁵ Así mismo, se ha propuesto desarrollar herramientas que permitan evaluar el riesgo

que presentan las pacientes obesas con distintos factores de riesgo metabólico para desarrollar DG. White demuestra en un estudio de cohorte prospectivo realizado en 2016, que el uso de modelos predictores que combinan variables clínicas y antropométricas (edad, antecedente de DG, antecedentes familiares de DM2, presión arterial sistólica y la suma del grosor de pliegues cutáneos) presentó un ROC de 0.71 (IC 95%, 0.68 ± 0.74) aumentando a 0.77 (IC 95%, 0.74 ± 0.81) cuando se añadía la medición de biomarcadores candidatos (glucosa al azar, HbA1c, fructosamina, adiponectina, globulina de unión a hormonas sexuales y TG).⁵⁶

Se ha propuesto que el IMC elevado en pacientes con SM puede actuar como un predictor de riesgo para presentar DG, utilizando como punto de corte 24.5 kg/m^2 , además se ha encontrado que a partir de este nivel se incrementa la probabilidad de presentar un feto macrosómico o grande para la edad gestacional.⁵⁷ Así mismo, se ha descrito que la vitamina D contribuye a disminuir los índices inflamatorios en diversas patologías asociadas a riesgo metabólico como lo es la DG, ya que activa la transcripción del gen receptor de insulina y por lo tanto ayuda a regular la transcripción de genes que se asocian con la invasión placentaria y angiogénesis, por lo que la deficiencia de la misma pudiera favorecer a un perfil cardiometabólico no apto durante la gestación, así como un aumento en la incidencia de resultados adversos durante la misma, con base en esto, sería

beneficioso aumentar el consumo de esta vitamina ya que además pudiera incrementar los niveles de adiponectina sérica suprimiendo algunas sustancias pro-inflamatorias como el gen *TNF- α* y el sistema renina angiotensina en el tejido adiposo.⁵⁸ En un estudio de cohorte realizado por Li y colaboradores, se encontró que diversos biomarcadores como lo son adiponectina y leptina, pudieran evaluarse en el recién nacido para predecir el riesgo de obesidad y diabetes futura, se ha descrito que niveles bajos de adiponectina se asociaría a una menor adiposidad en la descendencia durante los primeros años de vida.⁵⁹

El uso clínico de estos modelos predictores nos permitiría la evaluación de las pacientes desde el inicio de la gestación detectando a aquellas pacientes con mayor riesgo de DG para actuar de acuerdo a esto, enfocado en el manejo ya sea farmacológico o con cambios en el estilo de vida (dieta y ejercicio).

La obesidad materna y algunas características presentes en el SM representan factores de riesgo importantes para el desarrollo de DG, así como de resultados adversos durante la gestación. Migda y colaboradores en 2017 realizaron un estudio observacional en el cual encontraron que las mujeres embarazadas que dan a luz a neonatos macrosómicos o grandes para la edad gestacional tienen un nivel de adiponectina sérica durante el primer trimestre que es significa-

tivamente menor que la de mujeres embarazadas sin fetos macrosómicos, además observaron el incremento de colesterol total y LDL en embarazos con fetos grandes para la edad gestacional, lo cual sustenta el rol de la dislipidemia como potencial causa del incremento del peso fetal.⁶⁰ De la misma manera se ha descrito una correlación positiva de HOMA-IR con el peso del recién nacido en gestantes adolescentes.⁶¹ Se han reconocido ciertas características clínicas, las cuales, en conjunto con la obesidad materna se consideran los principales factores de riesgo para el desarrollo de DG como lo son: pertenecer a una etnia de alto riesgo, antecedente de hijos macrosómicos, DG en embarazos previos, familiares de primer grado con DM2, entre otros. Por lo que se ha considerado la importancia de realizar modelos predictivos de riesgo que nos permitan desde la detección hasta el manejo oportuno de aquellas pacientes que presenten estos factores. Maitland y colaboradores realizaron un ensayo clínico controlado multicéntrico en el cual se sometió a 117 pacientes que se encontraban en su segundo trimestre de gestación con obesidad a un ensayo piloto intervencionista en el cual se les asignó una dieta específica y plan alimenticio (UPBEAT), se analizaron diversos biomarcadores entre ellos, adiponectina, leptina e insulina, encontrando que la presencia de hallazgos clínicos de riesgo más los niveles bajos de adiponectina en suero predicen de una manera más temprana y confiable el desarrollo de DG.⁶² El

papel de la adiponectina en el embarazo no se limita únicamente al riesgo de resultados adversos maternos ya que se ha visto que se encuentra inversamente relacionada con el peso al nacer, a la medida de pliegues cutáneos y porcentaje de grasa en el recién nacido por lo que se ha propuesto que esta adipocina puede jugar un rol importante durante la regulación del crecimiento fetal participando en la homeostasis de glucosa materna, así como en el transporte placentario de nutrientes. De la misma manera, se ha propuesto el análisis de biomarcadores como la proteína C reactiva ultra sensible en conjunto con los niveles de adiponectina para evaluar riesgo posterior de DM2 cuando ya se presentó DG, así lo demuestra Kim y colaboradores en un análisis de un estudio de cohortes multicéntrico de pacientes obesas y con intolerancia a la glucosa así como pacientes sin DG comparando biomarcadores al inicio y después de 1 año de estudio encontrando niveles de adiponectina baja y PCR ultra sensible alta en aquellas pacientes con DG, las mismas que después de someterse a cambios en el estilo de vida presentaron disminución de adiponectina, PCR, fibrinógeno y factor activador tisular del plasminógeno, además encontraron que las pacientes que utilizaron metformina independientemente del diagnóstico de DG tuvieron disminución importante de PCR y factor activador de plasminógeno tisular.⁶³ Además, se ha encontrado que los niveles altos de PCR ultra sensible aumentan hasta 1.8 veces más la probabilidad

de requerir manejo farmacológico durante el embarazo.⁶⁴ La hipoadiponectinemia es una característica crónica que desarrollan las pacientes con DG, en consecuencia, encontrarla en el primer trimestre de gestación pudiera predecir el desarrollo de DG durante el segundo o tercer trimestre de embarazo, además es un predictor independiente de resistencia a la insulina postparto, disfunción celular y glucemia en ayuno.⁶⁵ La relación de leptina/adiponectina alta en mujeres con DG se ha asociado con un factor de riesgo cardiovascular desfavorable en el seguimiento posparto y la hipoadiponectinemia en el embarazo se ha sugerido como un posible factor contribuyente para otras patologías maternas como lo es la preeclampsia, lo cual estaría asociado con un aumento en el riesgo cardiovascular futuro.⁶⁶ Se ha encontrado que los niveles de adiponectina plasmática están relacionados inversamente con la intensidad de la lactancia en mujeres con DG y se sugiere que existen mecanismos hormonales que participan en este proceso regulando la adiponectina independientemente de la obesidad y la resistencia a la insulina.⁶⁷ Se ha propuesto incluir en el manejo de pacientes con hipoadiponectinemia el uso de sustancias que aumenten los niveles de adiponectina en pacientes con DG tal es el caso del extracto de Artemisia el cual, se ha encontrado que aplicado durante el segundo trimestre de gestación mejora el metabolismo de la glucosa y la sensibilidad a la insulina en pacientes

con DG, así como también aumenta los niveles de adiponectina sérica.⁶⁸

CONCLUSIONES

Después del análisis de los reportes científicos para esta revisión de los últimos 10 años sobre la regulación de adiponectina y sus implicaciones clínicas, podemos decir que los efectos benéficos de la adiponectina sobre el metabolismo de la glucosa y la sensibilidad a la insulina a nivel hepático y muscular están descritos, sin embargo, existen múltiples factores que pueden explicar investigaciones con resultados opuestos o sin los efectos esperados. En este sentido, destacamos la necesidad de evaluar las isoformas de adiponectina para explicar la diferencia entre el estado metabólico de pacientes con la misma condición, cómo podría ser DG. Por otro lado, las variantes genéticas del gen *ADIPOQ* han sido asociadas positivamente con los niveles circulantes, mejoras en la sensibilidad a la insulina o menor IMC en pacientes que han participado con intervención dietética o ejercicio. Particularmente, se ha observado que la modulación de la expresión de adiponectina a nivel transcripcional y proteico se ve influenciada por el consumo de ácidos grasos poliinsaturados y ejercicio de alta intensidad. Además, existe evidencia de que las intervenciones nutricionales aunado a la suplementación con probióticos podrían incrementar los niveles de adiponectina en leche materna, lo que resalta la importancia

de la nutrición en el embarazo. En los modelos que se han considerado variables clínicas, antropométricas y la propia adiponectina se consideran predictores con alto potencial para evaluar el riesgo de desarrollar DG. Asimismo, la relación con otras adipocinas, como la fracción adiponectina/leptina podrían predecir el riesgo de desarrollar obesidad y diabetes en recién nacidos.

De acuerdo con lo anterior podemos concluir que:

- La adiponectina es una adipocina con efectos benéficos sobre el metabolismo de la glucosa en hígado y músculo esquelético.
 - Se conoce que AdipoR1 y AdipoR2 son los principales receptores para adiponectina y se sugiere que Cadherina-T podría ser un receptor alterno.
 - La medición de isoformas resulta ser un mejor predictor sobre los efectos benéficos de la adiponectina para la sensibilidad a la insulina, particularmente la isoforma de PMA.
 - Los niveles de adiponectina son variables a lo largo del embarazo y existe una correlación negativa con la ganancia de peso fetal.
 - La fracción adiponectina/leptina está relacionada con complicaciones cardiovasculares post-parto.
 - Los niveles circulantes de adiponectina dependen de factores genéticos y ambientales; por ejemplo los AGPI y el ejercicio incrementan sus niveles.
- Algunas variantes genéticas de adiponectina se han asociado con fenotipos diversos, tal como, resistencia a la insulina o el riesgo de desarrollar DM2 o DG.
 - Es necesario tener mayor evidencia de las funciones que tiene adiponectina durante el embarazo sobre la madre y el feto, así como en el recién nacido para considerarse como posible blanco terapéutico en el tratamiento de DG.

Referencias

1. Yadav A, Kataria MA, Saini V, Yadav A. Role of leptin and adiponectin in insulin resistance. *Clin Chim Acta*. 2013 Feb;417:80–4.
2. Tsiotra PC, Halvatsiotis P, Patsouras K, Maratou E, Salamalekis G, Raptis SA, et al. Circulating adipokines and mRNA expression in adipose tissue and the placenta in women with gestational diabetes mellitus. *Peptides*. 2018 Mar;101:157–66.
3. Xita N, Tsatsoulis A. Adiponectin in Diabetes Mellitus. *Curr Med Chem*. 2012 Oct 1;19(32):5451–8.
4. Katsiki N, Mantzoros C, Mikhailidis DP. Adiponectin, lipids and atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol*. 2017 Aug;28(4):347–54.
5. Diep Nguyen T. Adiponectin: Role in physiology and pathophysiology. *Int J Prev Med*. 2020;11(1):136.

6. Gu W, Li Y. The Therapeutic Potential of the Adiponectin Pathway. 2012;8.
7. Combs TP, Marliss EB. Adiponectin signaling in the liver. *Rev Endocr Metab Disord*. 2014 Jun;15(2):137–47.
8. Ruan H, Dong LQ. Adiponectin signaling and function in insulin target tissues. *J Mol Cell Biol*. 2016 Apr;8(2):101–9.
9. Liu M, Liu F. Regulation of adiponectin multimerization, signaling and function. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2014 Jan;28(1):25–31.
10. Fisman EZ, Tenenbaum A. Adiponectin: a manifold therapeutic target for metabolic syndrome, diabetes, and coronary disease? *Cardiovasc Diabetol*. 2014;13(1):103.
11. Caselli C. Role of adiponectin system in insulin resistance. *Mol Genet Metab*. 2014 Nov;113(3):155–60.
12. Shehzad A, Iqbal W, Shehzad O, Lee YS. Adiponectin: Regulation of its production and its role in human diseases. *Hormones*. 2012 Jan;11(1):8–20.
13. Cheng KKY, Lam KSL, Wang B, Xu A. Signaling mechanisms underlying the insulin-sensitizing effects of adiponectin. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2014 Jan;28(1):3–13.
14. Fu Y. Adiponectin Signaling and Metabolic Syndrome. In: *Progress in Molecular Biology and Translational Science* [Internet]. Elsevier; 2014 [cited 2022 Jan 24]. p. 293–319. Available from: <https://n9.cl/0tofm>
15. Esmaili S, Hemmati M, Karamian M. Physiological role of adiponectin in different tissues: a review. *Arch Physiol Biochem*. 2020 Jan 1;126(1):67–73.
16. Yamauchi T, Iwabu M, Okada-Iwabu M, Kadowaki T. Adiponectin receptors: A review of their structure, function and how they work. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2014 Jan;28(1):15–23.
17. Roy B, Palaniyandi SS. Tissue-specific role and associated downstream signaling pathways of adiponectin. *Cell Biosci*. 2021 Dec;11(1):77.
18. J. Hickman I, P. Whitehead J. Structure, Signalling and Physiologic Role of Adiponectin- Dietary and Exercise- Related Variations. *Curr Med Chem*. 2012 Oct 1;19(32):5427–43.
19. Aye ILMH, Powell TL, Jansson T. Review: Adiponectin – The missing link between maternal adiposity, placental transport and fetal growth? *Placenta*. 2013 Mar;34:S40–5.
20. Choi HM, Doss HM, Kim KS. Multifaceted Physiological Roles of Adiponectin in Inflammation and Diseases. *Int J Mol Sci*. 2020 Feb 12;21(4):1219.
21. Van Andel M, Heijboer AC, Drent ML. Adiponectin and Its Isoforms in Pathophysiology. In: *Advances in Clinical Chemistry* [Internet]. Elsevier; 2018 [cited 2022 Jan 24]. p. 115–47. Available from: <https://n9.cl/6caap>
22. Tabb KL, Gao C, Hicks PJ, Hawkins GA, Rotter JI, Chen Y-DI, et al. Adiponectin Isoform Patterns in Ethnic-Specific *ADIPOQ* Mutation Carriers: The IRAS Family Study:

- Adiponectin Isoforms in *ADIPOQ* Mutation Carriers. *Obesity*. 2017 Aug;25(8):1384–90.
23. Fang H, Judd RL. Adiponectin Regulation and Function. In: Terjung R, editor. *Comprehensive Physiology* [Internet]. 1st ed. Wiley; 2018 [cited 2022 Jan 24]. p. 1031–63. Available from: <https://n9.cl/a4ckf>
24. Balsan GA, Vieira JL da C, Oliveira AM de, Portal VL. Relationship between adiponectin, obesity and insulin resistance. *Rev Assoc Médica Bras*. 2015 Feb;61(1):72–80.
25. Tishinsky JM, Robinson LE, Dyck DJ. Insulin-sensitizing properties of adiponectin. *Biochimie*. 2012 Oct;94(10):2131–6.
26. Jaganathan R, Ravindran R, Dhanasekaran S. Emerging Role of Adipocytokines in Type 2 Diabetes as Mediators of Insulin Resistance and Cardiovascular Disease. *Can J Diabetes*. 2018 Aug;42(4):446-456.
27. Engin A. Adiponectin-Resistance in Obesity. In: Engin AB, Engin A, editors. *Obesity and Lipotoxicity* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2017 [cited 2022 Jan 24]. p. 415–41. (Advances in Experimental Medicine and Biology; vol. 960). Available from: <https://n9.cl/4flst>
28. Zhao L, Fu Z, Liu Z. Adiponectin and insulin cross talk: The microvascular connection. *Trends Cardiovasc Med*. 2014 Nov;24(8):319–24.
29. Park SE, Park C-Y, Sweeney G. Biomarkers of insulin sensitivity and insulin resistance: Past, present and future. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2015 Jul 4;52(4):180–90.
30. Stears A, O’Rahilly S, Semple RK, Savage DB. Metabolic insights from extreme human insulin resistance phenotypes. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2012 Apr;26(2):145–57.
31. Mather KJ, Goldberg RB. Clinical use of adiponectin as a marker of metabolic dysregulation. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2014 Jan;28(1):107–17.
32. De Gennaro G, Palla G, Battini L, Simoncini T, Del Prato S, Bertolotto A, et al. The role of adipokines in the pathogenesis of gestational diabetes mellitus. *Gynecol Endocrinol*. 2019 Sep 2;35(9):737–51.
33. De Luis DA, Izaola O, Primo D, Aller R. Single nucleotide polymorphisms at the *ADIPOQ* gene locus rs1501299 interact with different type of dietary fatty acids in two hypocaloric diets. 2019; 23: 2960-2970
34. AlSaleh A, Sanders TAB, O’Dell SD. Effect of interaction between *PPARG*, *PPARA* and *ADIPOQ* gene variants and dietary fatty acids on plasma lipid profile and adiponectin concentration in a large intervention study. *Proc Nutr Soc*. 2012 Feb;71(1):141–53.
35. Aller R, Izaola O, Primo D, de Luis DA. The effect of single-nucleotide polymorphisms at the *ADIPOQ* gene locus rs1501299 on metabolic parameters after 9 mo of a high-protein/low-carbohydrate versus a standard hypocaloric diet. *Nutrition*. 2019 Sep;65:44–9.
36. Lowry DE, Fenwick PH, Roke K, Jeejeebhoy K, Dhaliwal R, Brauer P, et al. Variants in *APOA5* and *ADIPOQ* Moderate Improvements in Metabolic Syndrome during a One-Year Lifestyle Intervention. *Lifestyle Genomics*. 2018;11(2):80–9.

37. De Luis DA, Izaola O, Primo D, Gómez-Hoyos E, Ortola A, López-Gómez JJ, et al. Role of rs1501299 variant in the adiponectin gene on total adiponectin levels, insulin resistance and weight loss after a Mediterranean hypocaloric diet. *Diabetes Res Clin Pract*. 2019 Feb;148:262–7.
38. De Luis DA, Primo D, Izaola O. Adiponectin gene variant rs266729 interacts with different macronutrient distributions of two different hypocaloric diets during nine months. *Nutr Hosp* [Internet]. 2021 [cited 2022 Jan 24]; Available from: <https://n9.cl/zb0nk>
39. Siitonen N, Pulkkinen L, Lindström J, Kolehmainen M, Eriksson JG, Venojärvi M, et al. Association of ADIPOQ gene variants with body weight, type 2 diabetes and serum adiponectin concentrations: the Finnish Diabetes Prevention Study. *BMC Med Genet*. 2011 Dec;12(1):5.
40. De Luis DA, Primo D, Izaola O, Aller R. Adiponectin Gene Variant rs266729 Interacts with Different Macronutrient Distribution of Two Different Hypocaloric Diets. *Lifestyle Genomics*. 2019 Nov;11(1):8–1.
41. Sun Y, Li D, Li Q, Huang L, He Z, Zhang F, et al. Relationship between ADIPOQ gene polymorphism and lipid levels and diabetes. *Biological Regulators*. 2015 Feb;29(1):183–177.
42. Du W, Li Q, Lu Y, Yu X, Ye X, Gao Y, et al. Genetic variants in ADIPOQ gene and the risk of type 2 diabetes: a case–control study of Chinese Han population. *Endocrine*. 2011 Dec;40(3):413–22.
43. Kitamoto A, Kitamoto T, So R, Matsuo T, Nakata Y, Hyogo H, et al. ADIPOQ polymorphisms are associated with insulin resistance in Japanese women. *Endocr J*. 2015;62(6):513–21.
44. Nomani H, Hesami O, Vaisi-Raygani A, Tanhapour M, Bahrehmand F, Rahimi Z, et al. Association between the –11377 C/G and –11391 G/A polymorphisms of adiponectin gene and adiponectin levels with susceptibility to type 1 and type 2 diabetes mellitus in population from the west of Iran, correlation with lipid profile. *J Cell Biochem*. 2019 Mar;120(3):3574–82.
45. Belalcazar LM, Papandonatos GD, McCaffery JM, Peter I, Pajewski NM, Erar B, et al. A common variant in the *CLDN7/ELP5* locus predicts adiponectin change with lifestyle intervention and improved fitness in obese individuals with diabetes. *Physiol Genomics*. 2015 Jun;47(6):215–24.
46. Lee K-Y, Kang H-S, Shin Y-A. Exercise improves adiponectin concentrations irrespective of the adiponectin gene polymorphisms SNP45 and the SNP276 in obese Korean women. *Gene*. 2013 Mar;516(2):271–6.
47. Hellwege JN, Palmer ND, Brown MW, Ziegler JT, An SS, Guo X, et al. Empirical characteristics of family-based linkage to a complex trait: the ADIPOQ region and adiponectin levels. *Hum Genet*. 2015 Feb;134(2):203–13.
48. Baril-Gravel L, Labonté M-E, Couture P, Vohl M-C, Charest A, Guay V, et al. Docosahexaenoic acid-enriched canola oil increases adiponectin concentrations: A randomized crossover controlled intervention

- trial. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2015 Jan;25(1):52–9.
49. Perfilyev A, Dahlman I, Gillberg L, Rosqvist F, Iggman D, Volkov P, et al. Impact of polyunsaturated and saturated fat overfeeding on the DNA-methylation pattern in human adipose tissue: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr*. 2017 Apr;105(4):991–1000.
50. Moran CN, Barwell ND, Malkova D, Cleland SJ, McPhee I, Packard CJ, et al. Effects of diabetes family history and exercise training on the expression of adiponectin and leptin and their receptors. *Metabolism*. 2011 Feb;60(2):206–14.
51. Moghadasi M, Mohebbi H, Rahmani-Nia F, Hassan-Nia S, Noroozi H, Pirooznia N. High-intensity endurance training improves adiponectin mRNA and plasma concentrations. *Eur J Appl Physiol*. 2012 Apr;112(4):1207–14.
52. Aslfalah H, Jamilian M, Khosrowbeygi A. Elevation of the adiponectin/leptin ratio in women with gestational diabetes mellitus after supplementation with alpha-lipoic acid. *Gynecol Endocrinol*. 2019 Mar 4;35(3):271–5.
53. Corrado F, D'Anna R, Di Vieste G, Giordano D, Pintaudi B, Santamaria A, et al. The effect of myoinositol supplementation on insulin resistance in patients with gestational diabetes: Supplementation of myoinositol in gestational diabetes. *Diabet Med*. 2011 Aug;28(8):972–5.
54. Luoto R, Laitinen K, Nermes M, Isolauri E. Impact of maternal probiotic-supplemented dietary counseling during pregnancy on colostrum adiponectin concentration: A prospective, randomized, placebo-controlled study. *Early Hum Dev*. 2012 Jun;88(6):339–44.
55. Aviram A, Shtaiif B, Gat-Yablonski G, Yogev Y. The association between adipocytokines and glycemic control in women with gestational diabetes mellitus. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2020 Jan 17;33(2):177–83.
56. White SL, Lawlor DA, Briley AL, Godfrey KM, Nelson SM, Oteng-Ntim E, et al. Early Antenatal Prediction of Gestational Diabetes in Obese Women: Development of Prediction Tools for Targeted Intervention. *PLoS ONE*. 2016 Dec 8;11(12):e0167846.
57. Migda M, Migda MS, Migda B, Krzyżanowska P, Wender-Ożegowska E. Components of metabolic syndrome in the first trimester of pregnancy as predictors of adverse perinatal outcome. *Ginekologia Polska* 2016;87(9): 644–650.
58. Mousa A, Abell SK, Shorakae S, Harrison CL, Naderpoor N, Hiam D, et al. Relationship between vitamin D and gestational diabetes in overweight or obese pregnant women may be mediated by adiponectin. *Mol Nutr Food Res*. 2017 Nov;61(11):1700488.
59. Li L-J, Rifas-Shiman SL, Aris IM, Young JG, Mantzoros C, Hivert M-F, et al. Associations of maternal and cord blood adipokines with offspring adiposity in Project Viva: is there an interaction with child age? *Int J Obes*. 2018 Apr;42(4):608–17.
60. Migda M, Migda MS, Migda B, Wender-Ożegowska E. Maternal First trimester parameters in the prediction of excessive fetal growth in pregnant women with metabolic

- syndrome. *Physiology* *Pharma.* 2017;68(6):839-833.
61. Noreña I, Pardo MP, Mockus I. Niveles séricos de adipocitocinas y resistencia a la insulina en el primer trimestre de gestación en adolescentes y su relación con el peso del recién nacido. *Biomédica.* 2018 Sep 1;38(3):427-36.
62. Maitland RA, Seed PT, Briley AL, Homsy M, Thomas S, Pasupathy D, et al. Prediction of gestational diabetes in obese pregnant women from the UK Pregnancies Better Eating and Activity (UPBEAT) pilot trial. *Diabet Med.* 2014 Aug;31(8):963-70.
63. Kim C, Christophi CA, Goldberg RB, Perreault L, Dabelea D, Marcovina SM, et al. Adiponectin, C-reactive protein, fibrinogen and tissue plasminogen activator antigen levels among glucose-intolerant women with and without histories of gestational diabetes. *Diabet Med.* 2016 Jan;33(1):32-8.
64. Durnwald CP, Downes K, Leite R, Elovitz M, Parry S. Predicting persistent impaired glucose tolerance in patients with gestational diabetes: The role of high sensitivity CRP and adiponectin. *Diabetes Metab Res Rev.* 2018 Feb;34(2):e2958.
65. Honnorat D, Disse E, Millot L, Mathiotte E, Claret M, Charrie A, et al. Are third-trimester adipokines associated with higher metabolic risk among women with gestational diabetes? *Diabetes Metab.* 2015 Nov;41(5):393-400.
66. Mehmood S, Ye C, Connelly PW, Hanley AJ, Zinman B, Retnakaran R. Rising plasminogen activator inhibitor-1 and hypoadiponectinemia characterize the cardiometabolic biomarker profile of women with recent gestational diabetes. *Cardiovasc Diabetol.* 2018 Dec;17(1):133.
67. Gunderson EP, Kim C, Quesenberry CP, Marcovina S, Walton D, Azevedo RA, et al. Lactation intensity and fasting plasma lipids, lipoproteins, non-esterified free fatty acids, leptin and adiponectin in postpartum women with recent gestational diabetes mellitus: The SWIFT cohort. *Metabolism.* 2014 Jul;63(7):941-50.
68. Sun X, Sun H, Zhang J, Ji X. *Artemisia* Extract Improves Insulin Sensitivity in Women With Gestational Diabetes Mellitus by Up-Regulating Adiponectin: *Artemisia* Improves Insulin Sensitivity in GDM. *J Clin Pharmacol.* 2016 Dec;56(12):1550-4.

Deficiencia de vitamina D en pacientes con preeclampsia severa y embarazo único a término

Vitamin D deficiency in patients with severe pre-eclampsia and single-term pregnancy

Alan Rigoberto Carvajal-Sepúlveda^{1*}, Fred Morgan-Ortiz¹, Everardo Quevedo-Castro¹, Guadalupe López-Manjarrez², Fred Valentín Morgan-Ruiz¹, Perla Yareli Gutiérrez-Arzapalo³

1. Departamento de Ginecología y Obstetricia del Centro de Investigación y Docencia en Ciencias de la Salud, Universidad Autónoma de Sinaloa.
2. Profesor Investigador del Centro de Investigación y Docencia en Ciencias de la Salud (CIDOCS), Universidad Autónoma de Sinaloa.
3. Coordinación de Investigación, Centro de Investigación y Docencia en Ciencias de la Salud (CIDOCS), Universidad Autónoma de Sinaloa.

***Autor de correspondencia:** Dr. Alan Rigoberto Carvajal Sepúlveda.

Profil. Álvaro Obregón 1422, Tierra Blanca, 80030 Culiacán Rosales, Sin. alancarvajal@hotmail.com, 6674918936

DOI <http://dx.doi.org/10.28960/revmeduas.2007-8013.v12.n4.011>

Recibido 16 de agosto de 2022, aceptado 20 de octubre de 2022

RESUMEN

La preeclampsia es una de las principales causas de morbimortalidad materna, es una enfermedad específica del embarazo caracterizado por trastornos hipertensivos que pueden estar asociados a diferentes grados de proteinuria, con posibilidad de evolucionar a diferentes espectros clínicos de severidad. En presencia de alguna de las características marcadas como "severas", los pacientes pueden clasificarse automáticamente. La forma activa de la vitamina D juega un papel regulador en el proceso de placentación, la cual se une a su receptor de vitamina D (VDR), que se expresa en altas cantidades en el trofoblasto y tejido decidual en función de la carga genética y la síntesis de vitamina D endógena. Cuando hay una disminución en la carga de VDR, el trofoblasto comienza a crecer e invadir de manera desorganizada, la invasión no llega a ser funcional, porque la desorganización hace que los espacios lagunares no sean alcanzados correctamente, comprometiendo el suministro de oxígeno de la unidad fetoplacentaria. Debido a estos eventos ocurre una disminución del factor de crecimiento tipo 3 (TGFB3), encargado de inducir el crecimiento placentario, neovascularización y aporte nutricional al trofoblasto invasor, contribuyendo a la patología de la preeclampsia.

En general, resultados de distintos estudios sugieren que los niveles disminuidos de 25(OH) D en el embarazo pueden estar asociados con la preeclampsia en subgrupos específicos de la población.

Palabras Clave: Preeclampsia, vitamina D, hipovitaminosis D, embarazo

ABSTRACT

Preeclampsia is one of the main causes of maternal morbidity and mortality and it is a pregnancy-specific disease characterized by hypertensive disorders that may be associated with different degrees of proteinuria, with the possibility of evolving to different clinical spectrum of severity. In the presence of any of the characteristics marked as "severe", patients can automatically be classified.

The active form of vitamin D plays a regulatory role in the placentation process, usually reaching its vitamin D receptor (VDR Vitamin D Receptor), which is expressed in the trophoblast and decidual tissue depending on the genetic load and patient's endogenous vitamin D synthesis. When there is a decrease in the VDR load, the trophoblast begins to grow and invade in a disorganized manner; however, the invasion doesn't become functional, since the disorganization causes the lacunar spaces don't be reached correctly, compromising the oxygen supply of the fetoplacental unit. Those actions trigger a decrease in growth factor type 3 (TGFB3) which induces placental growth, neovascularization and nutritional output on the invator trophoblast, contributing to the pathogenesis of preeclampsia.

Keywords: preeclampsia, vitamin D, vitamin D deficiency, pregnancy.

Introducción

La preeclampsia es una de las causas principales de morbimortalidad materna, es una enfermedad específica del embarazo caracterizado por trastornos hipertensivos que pueden estar

asociados a distintos grados de proteinuria, con la posibilidad de evolucionar a distintos espectros clínicos de severidad. Los criterios diagnósticos se han mantenido a lo largo de la última

década, con distintos debates en su clasificación, estableciéndose 5 estados hipertensivos asociados al embarazo: preeclampsia, preeclampsia con datos de severidad, eclampsia, hipertensión gestacional e hipertensión crónica con preeclampsia sobreagregada ^{1,2}.

Se define como “preeclampsia” a la aparición de cifras tensionales mayores a 140/90 mmHg después de la semana 20 de gestación acompañada con proteinuria definida como mayor de 300 mg en 24 horas (o 150 mg en 12 horas, relación proteínas/creatinina >0.3 mg/dl, examen general de orina con >2 marcas de proteínas), en ausencia de criterios clínicos-laboratoriales de severidad. En presencia de alguna de las características marcadas como grado de severidad, automáticamente se puede clasificar a las pacientes como “preeclampsia severa”, las entidades que nos permiten dar pauta a dicho diagnóstico son: hipertensión con cifras sistólicas >160 o diastólicas >110, conteo plaquetario menor a 100,000, disfunción hepática caracterizada por elevación de transaminasas al doble de su límite superior (ALT, AST >70), dolor epigástrico o en cuadrante superior derecho de forma persistente que no responde a medicamentos u otros diagnósticos alternativos; daño renal caracterizado por creatinina >1.1 en ausencia de otra explicación, síntomas de vasoespasmo a nivel central como alteraciones visuales (escotomas, fosfenos, amaurosis, etc.), acúfenos y cefalea ^{2,3}. La mayoría de las disputas entre los criterios diagnósticos se establecen

por la inclusión o exclusión de proteinuria como dato de severidad, el establecimiento del término “preeclampsia de aparición temprana” y las cifras tensionales exactas determinar a una paciente con riesgo de enfermedad severa, sin embargo los datos presentados anteriormente son los ampliamente aceptados por la Organización Mundial de la Salud (OMS), Centro Nacional de Excelencia Tecnológica de Salud en México (CENETEC-Salud) y el Congreso Americano de Ginecología y Obstetras (ACOG) ¹⁻³.

Epidemiología

Se ha estimado que complica del 2 al 8% de todos los embarazos globalmente ^{1,2}. En América Latina y regiones del Caribe representa el 26% de las muertes maternas, mientras que en África y Asia sólo corresponde al 9%^{1,2}. A pesar de que su mortalidad tiende a ser mayor en países en vías de desarrollo, hasta el 16% de la mortalidad materna puede ser atribuido a distintas formas de este espectro de la enfermedad ^{1,2}, con un estimado de 62,000 a 77,000 muertes cada año a nivel mundial ³. En México, se estima que la razón de muertes maternas por esta afección debería de ser 22/100,000 por nacidos vivos^{1,2}. Por cada mujer que muere, se estima que otras 20 pacientes tienen riesgo de sufrir morbilidad severa o discapacidad, además de que aquellas sobrevivientes a casos de severidad tienen un riesgo aumentado a 7 del 20% de padecer hipertensión y microalbuminuria ³.

La tendencia en la población mexicana es con frecuencia tener factores de riesgos mayores para padecer preeclampsia, pues se han descrito una serie variada de características que aumentan las posibilidades de padecer la enfermedad, aunque está bien establecido que la mayoría de los casos se presentarán en mujeres nulíparas sin factores de riesgo evidentes^{3,4}. Los factores mayores son aquellos que aumentan al 8% las posibilidades de padecer preeclampsia en comparación con aquella mujer sin factor mayor; entre ellos encontramos: historia previa de estado hipertensivo durante gestas previas, embarazo múltiple, hipertensión crónica, diabetes (1,2 o gestacional), enfermedad renal o enfermedad autoinmune previa. Dentro de los factores menores, se definen como aquellos en los cuales es necesario que al menos se encuentren dos de ellos presentes en la misma paciente, para aumentar los riesgos de padecer la enfermedad; entre ellos se mencionan: nuliparidad, índice de masa corporal mayor a 30, historia de preeclampsia en familiar de primer grado, estado socioeconómico bajo, etnia afroamericana, edad materna igual o mayor a 35 años o periodos intergenésicos mayores a 10 años^{5,6}.

Fisiopatología

La relación exacta de los factores de riesgo y su relación con los factores ambientales todavía no está completamente clara, los estudios sugie-

ren que la base fisiopatológica de la preeclampsia tiene origen múltiple, la teoría más aceptada condiciona un remodelado inadecuado de las arterias espirales en etapas tempranas del embarazo con fallas en el proceso de placentación¹. El flujo inter vellosos inicia su proceso de estabilización entre la semana 7-12 de gestación, con la aparición de canales entre las arterias espirales y las lagunas en la pared del blastocisto previamente implantado. La formación adecuada de dichos canales depende de la interacción entre el trofoblasto con las células asesinas naturales NK (Natural Killer) y HLA-E/HLA-G (Human Leukocyte Antigen, Antígeno Leucocitario Humano) del sistema inmunológico de la paciente, serán dichas moléculas encargadas de regular el grado de invasión en el endotelio. Conforme avanza la gestación, los puentes y lagunas se disuelven en el tejido trofoblástico invasor, iniciando desde el centro de implantación a la periferia, lo que asegura que la placenta alcance un suministro sanguíneo suficiente; en caso de que sucediera un crecimiento de la periferia al centro, se comprometería el adecuado gasto placentario, pues el tejido no sería capaz de alcanzar las lagunas sanguíneas en su totalidad, lo que conlleva a atrofia coriónica, placenta pequeña e insuficiente, restricción del crecimiento fetal o preeclampsia^{1,7,8}.

Al mismo tiempo, las arterias espirales gracias a la interacción previa del sistema inmunológico sufren un proceso denominado "capacitación", en el cual elevan su diámetro y capacidad de

flujo, preparándose para suministrar a los elementos resultantes de la gestación. Dentro de la fisiopatología de la preeclampsia, también se presenta una sobre activación del endotelio generándose una reacción inflamatoria exagerada en comparación con una gestación regular, provocando estrés oxidativo e isquemia placentaria^{5,6}. La reacción isquémica tiene como resultado secreción de sustancias vasoconstrictoras que predominan sobre el sistema vasodilatador de citoquinas; se secretan factores de crecimiento endotelial (VEGF) y endotelina que elevan la presión arterial como factor defensivo para mantener la perfusión placentaria⁵. Existe una sobreexpresión del receptor soluble de endoglobina (sFlt-1), lo cual aumenta la sensibilidad del endotelio de la paciente ante citocinas inflamatorias y vasoconstrictoras⁵⁻⁷.

Se han establecido modelos que nos permiten mantener una vigilancia estrecha y mantener estrategias preventivas para identificar a las pacientes con riesgo de desarrollar trastornos hipertensivos; muchos de ellos se relacionan con el índice de resistencia vascular y sustancias de producto placentario. De 27 estudios realizados entre el año 2000 y 2016, revisados por Meads y colaboradores, muy pocos han establecido sensibilidad y especificidad arriba de 90^{8,9}.

Entre los parámetros estudiados se describen: tener un índice de masa corporal mayor a 34 kg/m², niveles elevados de alfa feto proteínas,

escotaduras bilaterales en el ultrasonido doppler de las arterias uterinas, niveles elevados de kalikreina en orina y concentraciones plasmáticas de fibronectina; sin embargo, solamente aquellas pruebas relacionadas con kalikreina y los índices de resistencia doppler han sido aptas para seguir siendo estudiadas y ningún solo estudio ha comprobado ser eficiente para ser considerado un estándar de cribado^{5,8}.

Además, han surgido teorías entre la relación que tienen los radicales libres en el proceso de proliferación endotelial y el papel de ciertos oligoelementos y vitaminas, como es el 2-3 ergo-colecalciferol para promover un adecuado proceso de implantación placentaria, potencialmente debido a su papel inmunomodulador y efecto antiinflamatorio^{8,9}.

Mientras que la fisiopatología de la preeclampsia sigue siendo un tema de controversia y numerosas hipótesis han surgido alrededor de ella, se ha sugerido que los niveles de vitamina D en suero están asociados con riesgo de padecer preeclampsia, especialmente aquella con criterios de severidad^{8,10}.

Vitamina D, metabolismo y embarazo

La deficiencia de vitamina D se describió por primera vez en el siglo XVII en forma de raquitismo y osteomalacia. La "vitamina", en realidad una hormona esteroide liposoluble, no se descubrió y se inició a describir sus características hasta

principios siglo XX¹¹. Recientemente, la prevalencia hipovitaminosis D ha aumentado provocando un nuevo interés en esta hormona. Además, los estudios de fisiología de vitamina D, sugieren que los efectos de la deficiencia de esta, podría ser mucho más amplio que el raquitismo, incluidas las enfermedades cardiovasculares, el cáncer, la diabetes y complicaciones del embarazo^{7,10}.

Las concentraciones regulares de vitamina D se encuentran entre 32 a 80 ng/ml, considerando los valores menores a 32 ng/ml como hipovitaminosis franca. La evidencia indica que la hipovitaminosis se asocia a casos de infertilidad, preeclampsia, diabetes gestacional y restricción del crecimiento intrauterino^{8,10,12}.

Durante el embarazo, los niveles séricos de 1,25 (OH) D aumentan hasta 2 veces a partir de las 10-12 semanas de gestación y alcanzando un máximo en el tercer trimestre. No está claro si los niveles de 25 (OH) D aumentan durante el embarazo¹³; sin embargo, dado un aumento en el activo forma de vitamina D, las mujeres embarazadas probablemente tengan una mayor exposición celular a vitamina D durante el segundo y tercer trimestres que sugieren un papel para vitamina D en el bienestar obstétrico^{8,10}.

La determinación de 25 (OH) D es la medida estándar clínica y de investigación del estado de la vitamina D. Sin embargo, dado la complejidad del sistema de la vitamina D, no está claro si los

niveles de 25 (OH) D tienen las mismas implicaciones clínicas en todas las mujeres o en todas las etapas del embarazo^{14,15}. Por ejemplo, aunque los niveles de 25 (OH) D fueron más bajos entre las mujeres negras que las caucásicas en un estudio, sus niveles de Proteína ligadora de vitamina D también fueron más bajos, lo que resultó en niveles equivalentes de 1,25 (OH) D libre calculada^{10,15,16}.

Algunos investigadores sugieren medir los niveles de la hormona paratiroidea como marcador biológico de deficiencia de vitamina D. Sin embargo, los niveles de hormona paratiroidea tienen estado inconsistentemente asociado con 25 (OH) D niveles de mujeres embarazadas¹⁷. Esto puede ser debido a un efecto umbral: los niveles de hormona paratiroidea solo aumentan cuando 25 (OH) D es muy bajo (por ejemplo, menor 20ng/lt)¹⁸. Sin embargo, dicho umbral no ha sido identificado^{13,19,20}.

Según el informe del Instituto de Medicina de 2010 (IOM), 12ng / L (30nmol / L) de 25 (OH) D es el punto debajo del cual "las personas están en riesgo de deficiencia ósea". "Algunos, pero no todos son potencialmente "en riesgo" con niveles inferiores a 20 ng / L (50 nmol / L)^{18,20}.

Sin embargo, el Colegio Americano de Ginecología y Obstetricia (ACOG) en el 2011, reveló su boletín de práctica clínica "Vitamina D: detección y suplementación" definiendo la deficiencia como niveles de 25 (OH) D inferiores a 20 ng / L (50 nmol / L)^{20,21}.

Estos puntos de corte y otros se utilizan para definir la deficiencia de vitamina D en diferentes estudios; por lo tanto, niveles de "deficiencia de vitamina D" en varios de las poblaciones no se pueden comparar directamente, pues depende de los parámetros o clasificaciones que usaron para definir la hipovitaminosis ^{22,23}.

Finalmente, hay múltiples ensayos 25 (OH) D disponibles comercialmente, que no producen resultados idénticos, esto hace que la comparación de datos de múltiples estudios sea más complicada. Históricamente, 25 (OH) D se ha medido con inmunoensayos de unión a proteínas, pero la cromatografía con espectroscopía de masas en tándem es la tecnología más precisa ^{16,23,24}.

Cuadro 1. Valores de vitamina D según Colegio Americano de Ginecología y Obstetricia (ACOG), y Organización Mundial de la Salud (OMS).

NIVELES DE VITAMINA D Y DIAGNÓSTICO CLÍNICO	
25 (OH) vitamina D (ng/ml)	Diagnóstico
<19.9 ng/ml	Deficiente
20-20.9 ng/ml	Insuficiente
30 ng/ml o superior	Suficiente

Usando los puntos de corte de la OMS el 7% de las mujeres embarazadas o lactantes de EE. UU. En este país la base de datos estaba en riesgo de deficiencia de vitamina D (<12ng / L) y un 21% adicional estaba en riesgo de padecer deficiencia en 2006 (<20ng / L). Utilizando los niveles de 20ng/lit como punto de corte, sin em-

bargo, estudios de todo el mundo muestran altos porcentajes de deficiencia de vitamina D, durante el embarazo: el 100% de los inmigrantes somalíes en Suecia, 96% de mujeres indias urbanas, 89% de mujeres japonesas urbanas, 69% de mujeres urbanas Urrutia, mujeres chinas, 54.7% de mujeres del Reino Unido en el primer trimestre, 50% de adolescentes de Baltimore, 46% de mujeres trabajadoras de Pakistán, el 41% de las mujeres de Carolina del Sur, el 41% de las mujeres estadounidenses en un base de datos nacional, 35-46% de mujeres australianas, 24% de mujeres de Canadá occidental, 20% de las mujeres latinas (México, Guatemala, Argentina) y 7% de mujeres de Carolina del Norte ^{7, 15, 16, 22, 24}.

Los factores de riesgo no modificables asociados constantemente con la deficiencia son la temporada de invierno y pigmentación de la piel más oscura. Los factores de riesgo modificables incluyen menos exposición al sol (geografía o relacionado con la ropa), menor ingesta dietética de alimentos con alto contenido de vitamina D o suplementos de vitamina D, y mayor IMC. Desafortunadamente, no todos los estudios controlan los mismos factores de riesgo o miden los factores de riesgo de manera estándar, por lo tanto, es difícil comparar resultados directamente entre poblaciones ¹⁰.

Vitamina D en la patogénesis de la preeclampsia. Evidencia

La vitamina D juega un papel fundamental en la homeostasis del calcio y fósforo, sin embargo, quizá también desarrolle un papel fundamental, pues se ha asociado niveles mayores de interleucina 6 (IL-6) en pacientes con hipovitaminosis D, lo que se asocia a procesos inflamatorios de mayor intensidad^{7,8,10}. El trofoblasto humano tiene la capacidad de responder a la forma activa de la vitamina D (1-25-OH-2D), regulada por la actividad enzimática de la 1 A hidroxilasa, y la degradación por parte 24 A hidroxilasa, estudios recientes comprueban que la vitamina D tiene acción sobre los receptores de la 24 A hidroxilasa, inhibiendo mRNA de transcripción, aumentando la vida media de la vitamina e inhibiendo la producción de citoquinas proinflamatorias (TNFA, IFN gamma e IL6), apoyando la hipótesis sobre el daño endotelial de la preeclampsia¹⁰.

En un estudio de cohortes realizado por la Universidad de Texas y colaboradores en 2016, en el que se examinaron 100 pacientes con preeclampsia y 100 controles normotensas, se realizaron comparaciones entre los niveles de vitamina D y niveles de IL-6, los resultados arrojaron concentraciones de 25 OH vitamina D de 49.4 mmol +- 22 mmol/lit más niveles de IL-6 de 2 pg/ml en pacientes sin patología hipertensiva, mientras que las pacientes con preeclampsia

tenían valores de 42 mmol +- 17 mmol/lit más niveles de IL-6 de 4 pg/ml⁸. Con dichos resultados se concluía que los niveles de interleucina y vitamina D eran factores de riesgo independientes para padecer preeclampsia, pero no tenían suficiente valor estadístico para apoyar la hipótesis que la vitamina D podía alterar la activación de factores de inflamación, como lo cual está comprobado con los niveles de IL-6^{9,10}.

Durante el 2010, Robinson organizó un estudio de casos y controles anidado a una cohorte, siguiendo a pacientes con <16 semanas de gestación hasta finalizar el embarazo, y correlacionó el estado materno de vitamina D, encontrando que los niveles de 25 OH D eran menores en pacientes que desarrollaron preeclampsia de manera temprana comparado con los controles^{8,11,25}.

De manera similar, Haugen y colaboradores durante el 2009 recolectaron datos de más de 23,425 pacientes embarazadas en hospitales de Nueva Zelanda, calculando la ingesta de vitamina D a través de instrumentos tipo cuestionario, encontraron que aquellas pacientes que tenían una suplementación de vitamina D adicional a la dieta, tenían 27% menos posibilidades de desarrollar trastornos hipertensivos relacionados con la gestación. Los resultados anteriores fueron respaldados por la Universidad de Baker en 2011, quienes condujeron un estudio similar de 3992 pacientes embarazadas, encontraron asociación de niveles bajos de vitamina

D con padecer preeclampsia severa (OR 5.41)
8,11,25.

Durante el 2018, la Asociación de Ginecología y Obstetricia de Taiwan, realizó una revisión sistemática y metaanálisis de 25 artículos, acerca de la asociación de ambos niveles de 25-hidroxi vitamina D (25-OHD)(enfoque paramétrico) y deficiencia de 25-OHD (enfoque no paramétrico) con preeclampsia. También, para la parte paramétrica, se utilizó el modelo de curva de características operativas del receptor (ROC). Los resultados que arrojaron según FORESTPLOT fueron que los niveles más bajos de 25-OHD se asociaron significativamente con el riesgo de preeclampsia (P fijo y aleatorio <0,001), además la deficiencia de vitamina D (25-OHD <20 ng /ml) se asoció significativamente con el riesgo de preeclampsia (P fijo <0,0001; P aleatorio $\frac{1}{4}$ 0,0029; fijo OR $\frac{1}{4}$ 1,33; aleatorio OR $\frac{1}{4}$ 1.54). Con base en los resultados de la curva ROC, encontramos 2 cortes de 10.60 y 20.05 ng / ml. Concluyendo que las mujeres con deficiencia de vitamina D en el corte de 20 ng / ml tienen más riesgo de preeclampsia y que la asociación mencionada puede ser específica hasta un 90% con un límite de 10,60 ng / ml. Lo que sugiere necesario tratar la deficiencia de vitamina D durante el embarazo ^{11,13, 26}.

Suplementación en hipovitaminosis D y embarazo

La suplementación con vitamina D probablemente aumenta los niveles de 25 (OH) D. Las

mujeres suplementadas tenían menos vitamina D deficiencia en 3 grandes cohortes bien controladas (N = 1539), una tendencia similar en una calidad más pobre estudio (n=201) y ninguna diferencia en un estudio con una baja tasa general de suplementación (n= 559). Los ensayos clínicos referentes a la suplementación de vitamina D han mostrado consistentemente éxito en el aumento de los niveles de 25 (OH) D en mujeres embarazadas y neonatos, aunque con dosis variables de 25 (OH) D. Solo se informa un ensayo negativo en la literatura, y la dosis fue de 400 UI ^{11, 14, 18, 22,24}. Todas las otras dosis fueron más altas, con un rango de 800-1000 UI / día a 100,000-200,000 UI administradas como dosis únicas. A pesar de los aumentos con la suplementación, los niveles de 25 (OH) D se mantuvieron bajos en la mayoría de los estudios ^{22,24}.

Un reciente ensayo aleatorizado, doble ciego controlado con placebo fue llevado a cabo en mujeres embarazadas de Carolina del Sur. Los esquemas de tratamiento fueron 2000 UI VD diariamente más estándar vitaminas prenatales y 4000 UI VD diarias más vitaminas prenatales estándar en comparación con un esquema de placebo que consiste en una píldora de placebo más vitaminas prenatales estándar. El nivel medio de vitamina D medido a las 36 semanas fue de 79 nmol / L para el grupo de control, 105 para el grupo de 2000 UI, y 119 para el grupo de 4000 UI. Esta diferencia fue estadísticamente

significativa ($p < 0,0001$); sin embargo, los niveles fueron más altos que la mayoría de los otros ensayos, incluso en el grupo placebo. Desafortunadamente, casi el 30% de los participantes fueron excluidos del análisis debido a la "mala adherencia"^{10,24}. Aunque la intervención disminuyó la "deficiencia de vitamina D", no se encontraron diferencias en perinatales significativas que pudieran justificar el uso universal de vitamina D en el esquema prenatal^{24,25,26}.

En su informe de 2011, OMS recomendó 600 UI por día de 25 (OH) D para mujeres embarazadas específicamente para apoyar el metabolismo óseo y no más de 4000 UI por día para evitar la hipercalcemia. El ACOG respalda estas recomendaciones y propone 1000-2000 UI por día de 25 (OH) D cuando se identifica una deficiencia ($< 20\text{ng} / \text{ml}$). La ingesta dietética puede ser otra vía para aumentar los niveles de VD. La deficiencia de vitamina D no es tan alta como esperado en países en latitudes más altas (menos exposición al sol) como el norte de Europa, Estados Unidos y Canadá. No hay ensayos clínicos sobre el aumento o deficiencia de vitamina D relacionada con cambios dietéticos^{6,10,24}.

En un estudio alemán, todas las mujeres embarazadas con hipertensión que asistieron al Hospital Central de Berlín fueron suplementadas con vitamina D dando 4 veces 400,000 UI (10 mg)²². El autor informó que ninguna de las 88

madres que respondieron al tratamiento con vitamina D con la presión arterial reducida desarrolló preeclampsia, mientras que en aquellos sin reacción inicial la incidencia fue del 44% (14 de 32 mujeres). En ensayos que incluyen un grupo de control, la vitamina D se ha administrado en combinación con otros suplementos dietéticos, más comúnmente calcio. En los primeros estudios publicados en 1937, con tratamiento de vitamina D (450 UI / día) con calcio (168 mg / día) y vitamina A (11,000 UI / d) no se encontró una asociación significativa con el riesgo de preeclampsia. En otro estudio publicado en la revista europea de ginecología y reproducción²³, 400 mujeres embarazadas fueron asignados aleatoriamente (método no especificado) para recibir vitamina D (1200 UI / d) con calcio (375mg / d) o a un grupo control que no recibió suplementos^{6,7,22,23}. Después de 8 a 10 semanas de suplementación, sangre la presión se redujo significativamente en el grupo tratado, y hubo una sugerencia de que una proporción menor de suplementado que las mujeres control desarrollaron preeclampsia (6% en comparación con el 9%)^{9,23}.

El estudio realizado por la Liga de la Salud de las Personas en Londres. Utilizó un estudio aleatorizado y asignó 2,510 mujeres para recibir una combinación de aceite de bacalao, vitaminas y minerales (que contiene 900 UI de vitamina D y 260 mg de calcio / día, entre otros nutrientes); El grupo control conformado por 2,512

mujeres no recibió ningún tratamiento. Los resultados informaron que el desarrollo de preeclampsia se redujo en un 31% (IC 95% 11%–47%) en mujeres tratadas comparadas con controles^{5,20,21}. Este hallazgo se ha utilizado posteriormente para apoyar las hipótesis que sugieren un efecto beneficioso de calcio y aceite de pescado en preeclampsia^{20,21}.

Sin embargo, el pescado y el aceite purificado de vitamina D no pudo demostrar efecto beneficioso sobre el riesgo de preeclampsia. En un caso más reciente de ensayo cuidadosamente diseñado (aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo), los estudios que usaron suplementos de calcio sin vitamina D han arrojado resultados inconsistentes^{3,5,20,21}. Resultados de un meta-análisis de la información de seis ensayos aleatorios controlados con placebo sugirió que la suplementación con calcio reduce el riesgo de desarrollar preeclampsia, pero solo en mujeres que tiene una baja ingesta de calcio y un alto riesgo de desarrollar problemas hipertensivos durante el embarazo. El reglamento del metabolismo del calcio es el clásico fisiológico en función de 1,25 (OH) 2D, y la deficiencia secundaria de vitamina D puede resultar de una ingesta inadecuada de calcio en la dieta^{20,22}.

Otros mecanismos subyacentes a la asociación entre los suplementos de calcio y el riesgo de preeclampsia no son bien establecidos, y uno puede especular que aumentó la disponibilidad

de 1,25 (OH) 2D puede haber mejorado la inmunidad regulación después de la corrección de calcio inadecuado ingesta, contribuyendo así a los beneficios observados^{11,13,22}. En contraste con estudios anteriormente mencionados, se han realizado protocolos de casos y controles de 150 embarazos con producto único que desarrollaron preeclampsia en contra de 100 embarazos controles normotensos, y se investigaron los niveles de vitamina D durante el primer trimestre (11-13 semanas de gestación), en busca de asociar las alteraciones de vitamina D con estados hipertensivos; sin embargo, dicho estudio indicó que los niveles séricos de vitamina D no cambian en pacientes que subsecuentemente desarrollen preeclampsia^{8,11,13}.

Explicando la biodisponibilidad y metabolismo de la vitamina D, podemos entender la plausibilidad biológica que tiene este producto con la preeclampsia y trastornos placentarios. La podemos encontrar de dos formas, vitamina D2 y vitamina D3, la forma D3 corresponde al 90% de la forma circulante y corresponde con la forma activa. La mayor cantidad de D3 deriva de la síntesis cutánea a partir de la exposición solar de 7-dehidrocolesterol, mientras que la forma D2 deriva principalmente de componentes dietéticos (aceites, cereales, leguminosas y huevo), aunque dicha cantidad representa <10% comparada con la síntesis endógena^{10,11,13}.

La exposición al sol se mide por una variedad de métodos: latitud, estación, cobertura de la piel con ropa, pigmentación de la piel y etnia. Sin embargo, en todos los estudios, hay más exposición al sol significativamente asociado con el aumento de los niveles de vitamina D. La exposición al sol puede aumentar en mayor cantidad los niveles de vitamina D en comparación con su ingesta. No existen ensayos de exposición solar relacionados con el aumento de los niveles de vitamina D en el embarazo. La forma de vitamina D₂ es inactiva y deben pasar

el proceso de activación mitocondrial por secuencias mitocondriales para convertirse en calcidiol. La vitamina D viaja unida a la proteína específica de vitamina D, llega al hígado donde es convertida por el sistema mitocondrial CYP24A1 y con ayuda de la 24-A-hidroxilasa en 25 (OH) D, esta forma posteriormente pasa por el sistema renal para convertirse con ayuda de la 1-A hidroxilasa en la forma biológicamente activa, denominada 1,25 dihidroxivitamina D^{13, 14,27}.

Cuadro 2. Estudios publicados sobre suplementación y deficiencia de vitamina D en embarazo²⁸

ESTUDIO	POBLACIÓN	MANIOBRA DE INTERVENCIÓN	CONTROL	RESULTADO
Karamali M. et al. (2015)	n= 60 (30 grupo de intervención, 30 grupo control)	50.000 UI de vitamina D ₃ cada dos semanas (desde la semana 20 hasta la 32 de gestación).	Placebo.	La administración de colecalciferol en mujeres embarazadas en riesgo de preeclampsia durante 12 semanas tuvo efectos favorables sobre el metabolismo de la insulina, colesterol HDL y concentraciones de capacidad antioxidante plasmática total
March KM. et al. (2015)	n=226	10 µg/día n=76, 25 µg/día n=76 o 50 µg/ día n=74 de vitamina D ₃ (desde la semana 13 hasta la 24 de gestación).	Sin grupo control.	La suplementación durante la gestación con 50 µg de vitamina D ₃ /d por lo menos hasta la octava semana después del parto protege al 98% de los lactantes contra la deficiencia de 25(OH)D ₃ ,
Samimi M. et al. (2015)	n= 60 (30 grupo de intervención, 30 grupo control)	Cada dos semanas (desde la semana 20 hasta la 32 de gestación) se administraron 50.000 UI de vitamina D ₃ + 1000 mg de carbonato de calcio día	Placebo.	La administración de calcio y vitamina D ₃ durante 12 semanas en mujeres con riesgo de preeclampsia tiene efectos benéficos en los niveles de glucemia, colesterol HDL, glutatión y presión arterial.
Yesiltepe Mutlu G. et al. (2014)	n=91	600 UI/día (n=31) 1.200 UI/día (n=31), y 2.000 UI/ día (n=32) de vitamina D ₃ (Algunos desde la semana 13 de gestación)	Sin grupo control	Se necesita un suplemento de al menos 2.000 UI/día de vitamina D en mujeres gestantes para asegurar el estado adecuado de vitamina D en el embarazo
Asemi Z. et al. (2014)	n=56 (28 grupo de intervención, 28 grupo control)	1.000 mg de calcio por día durante seis semanas + 50.000 UI de vitamina D ₃ cada tres semanas (desde la semana 24 hasta la 28 de gestación)	Placebo	La administración de calcio más vitamina D en mujeres con diabetes gestacional tiene efectos beneficiosos sobre su perfil glicémico.
Hossain N. et al. (2014)	(grupo A n=89, grupo B n=89)	Grupo A= control 200 mg/día de sulfato ferroso + 600 mg/día de calcio Grupo B= intervención 4000 UI de vitamina D ₃ /día 200 mg/día de sulfato ferroso + 600 mg/día de calcio (A partir de la semana 20 de gestación)	Grupo A	El suplemento diario de vitamina D en mujeres gestantes mejora los niveles de vitamina D en la madre y en el neonato. Pero no hay diferencias en la presencia o ausencia de patologías.

Vitamina D y placenta

La forma activa de la vitamina D juega un papel regulador el proceso de placentación, de manera regular, llega hasta su receptor de vitamina D (VDR Vitamin D Receptor) figura 1, el cual se expresa en el trofoblasto y tejido decidua dependiendo de la carga genética y síntesis endógena de vitamina D de la paciente. Cuando existe una disminución de la carga de VDR, el trofoblasto empieza a crecer e invadir de forma desorganizada acompañándose de niveles elevados de gonadotropina coriónica humana; sin embargo, la invasión no se vuelve funcional, pues la desorganización ocasiona que no se alcancen los espacios lacunares de forma correcta, comprometiendo el aporte arterial/oxígeno de la unidad fetoplacentaria^{12,14}. El crecimiento poco funcional del trofoblasto, tiene como consecuencia una aceleración en el proceso de apoptosis, por dos razones fundamentales: la primera es la inducción de muerte celular programada por detección del sistema inmunológico ante el proceso de placentación anómalo y la segunda es la falta de aporte nutricional al trofoblasto invasor. Con estas acciones cae la expresión del factor de crecimiento tipo 3 (TGFB3) y la placenta concluye su formación, pero de manera insuficiente, contribuyendo a la patogenia de la preeclampsia y la restricción del crecimiento intrauterino^{5,7,13}.

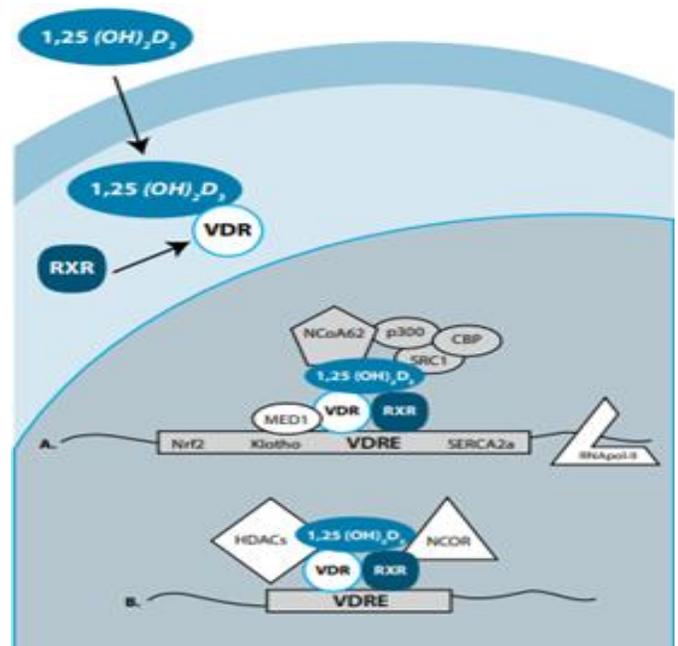


Fig. 1. (A) Complejo transcripcional. (B) Represión de transcripción. 1,25(OH)₂D₃, calcitriol; VDR, receptor de vitamina D; RXR, receptor retinoide X; VDRE, elementos de respuesta de la vitamina D; SRC1, receptor de esteroides coactivador 1; proteínas de interacción con VDR (DRIP), CBP y p300; proteína mediadora de la transcripción de la subunidad 1 de la ARN polimerasa, MED1; NCoA62, coactivador del receptor nuclear 62; SERCA2a, bomba calcio ATPasa del retículo sarcoplásmico 2ª; Nrf2, factor nuclear eritroide 2 relacionado con el factor 2; HDACs, deacetilasas de histonas; NCOR, correpresor nuclear del receptor. **Modificado REVISTA COLOMBIANA ENDOCRINOLOGÍA Y DIABETES 2016.**

En embarazos regulares, encontramos concentraciones circulantes de 1,25 (OH) 2D son elevados desde el primer trimestre. Aparece un aumento progresivo durante la gestación y en el tercer trimestre 1,25 (OH) 2D aumenta más de dos veces en comparación con los niveles posparto o el grupo control que corresponde a las mujeres no embarazadas. La producción local de 1,25 (OH) 2D puede ser especialmente importante para el aumento en las etapas más tempranas del embarazo, se ha observado

como la actividad de la 1-hidroxilasa en la decida y placenta es más alta los primeros dos trimestres. Esta activación local de vitamina D se ha sugerido que influye en la implantación, en parte a través de los efectos inmunomoduladores de 1,25 (OH) 2D y en parte por la regulación de genes diana asociados con implantación. Los efectos sobre la implantación podrían explicar el aumento temprano en los niveles 2D de 1,25 (OH), ya que la demanda para cumplir con los mayores requisitos de calcio para la mineralización del esqueleto fetal solo debería aumentar en el embarazo tardío^{7,8,11,26}.

En comparación con los embarazos normales, la preeclampsia es caracterizada por cambios marcados en la vitamina D y el metabolismo del calcio. La excreción urinaria de calcio se reduce, y la hipocalciuria incluso ha sido sugerida como herramienta de diagnóstico para la detección de preeclampsia, sin obtener resultados alentadores en los ensayos de pruebas diagnósticas. Se ha propuesto la hipocalciuria es consecuencia de la disminución de la eficiencia de la absorción intestinal de calcio, causada por bajos niveles de 1,25 (OH) circulante^{9,11,26}.

Existe una reducción bien informada en los niveles de 1,25 (OH) 2D circulantes en pacientes preeclámpicas en comparación con embarazadas normotensas o con hipertensión crónica controles^{21,22,27}, que pueden deberse a una perturbación en la hidroxilación local 1 dentro de la placenta. Esta proposición está respaldada por

evidencia de una reducción de la actividad de 1-hidroxilasa en placentas obtenidas de mujeres que sufren de preeclampsia con o sin datos de severidad.

Hasta la fecha, hay información insuficiente sobre la actividad de 1-hidroxilasa o niveles de 1,25 (OH) 2D de mujeres preeclámpicas antes del inicio de la enfermedad para confirmar esta hipótesis^{15, 24,26}.

La inmunología reproductiva tiene la convicción de que el embarazo es un tipo de trasplante llamado semi-aloinjerto. La tolerancia inmunológica inducida por las células NK impide el rechazo de este trasplante. En un embarazo exitoso, el sistema inmunológico no consiste solamente en lograr que la cavidad endometrial no rechace el embrión, sino que también protege al sistema de la gestación de futuros agresores; se secretan factores adhesivos y angiogénicos que permiten continuar el embarazo^{4,13,15}.

Otros factores inmunológicos íntimamente relacionados son el balance hormonal; tomando como ejemplo la relación estrógeno/progesterona, regulada con el equilibrio entre los linfocitos CD4+ colaboradores, que se encargan de señalar y permitir el paso del trofoblasto al tejido endotelial^{13,15}.

Las células T reguladoras (T reg) están involucradas en la fisiología del embarazo¹⁵. Las T regs (CD4p y CD25p) juegan un papel funda-

mental en la modulación placentaria. La proliferación y diferenciación de estos linfocitos están controlados por el gen forkhead box P3 (FOXP3) ^{5,7,13}. La expresión de FOXP3 actúa estimulando el factor de crecimiento beta (TGF- β). Aparte de TGF- β , este gen se ve afectado por la vitamina D3. Por lo tanto, el receptor de vitamina D (VDR) será otro gen involucrado en preeclampsia y otras complicaciones del embarazo ^{3,11,15}.

Parece que la deficiencia de vitamina D resulta en una baja regulación de las células Treg, teniendo como consecuencia fallo en la señalización epitelio-linfocito ^{9,14,22}. Como conclusión, en estudios recientes, no hubo diferencia en el cambio de los niveles 2D de suero materno 1,25 (OH) entre las mujeres preeclámpicas y el grupo control de mujeres embarazadas sin enfermedad, los autores sugirieron que las diferencias en las determinaciones de 1,25 (OH) 2D, que se observa comúnmente en la preeclampsia, puede ser un fenómeno secundario al daño renal inducido por la enfermedad en lugar de un fenómeno primario ^{9,13,24}. Sin embargo, los niveles de 1,25 (OH) 2D en este estudio también fue comparable entre los grupos en el tercer trimestre (es decir, después del inicio de la enfermedad), lo que sugiere que los niveles séricos de 1,25 (OH) 2D pueden no haber reflejado adecuadamente la hidroxilación local. Una observación interesante que puede sugerir una asociación entre la vitamina D y la preeclampsia son los aumentos en los niveles

de 1,25 (OH) 2D que acompaña el tratamiento con sulfato de magnesio en un ensayo en pacientes con preeclampsia ^{12,11,21,24}.

La terapia con sulfato de magnesio es ampliamente utilizada para el tratamiento de convulsiones en el manejo de la preeclampsia, y podría especularse que los aumentos observados en 1,25 (OH) 2D podrían contribuir o explicar la mejora en los síntomas ^{9,11,26}.

Tratando de encontrar significancia clínica y futuras referencias, se plantea que si las perturbaciones en el metabolismo placentario de la vitamina D, como la disminución en su síntesis y la expresión de su receptor VDR realmente contribuyen a la patología del estado hipertensivo y restricción del crecimiento, esos estados podrían ser prevenidos con la implementación de suplementos de vitamina D dentro del embarazo, plantear pruebas de tamizaje dentro del control prenatal para hipovitaminosis D o bien; diseñar un modelo de predicción de preeclampsia en base los niveles séricos de 25 OH D de la paciente o incluso añadir a los algoritmos de predicción ya existentes. La eficacia de dicha suplementación obviamente debería ser evaluada en estudios metodológicos más robustos, pero debería ser prometedor, ya que existen pocos elementos que nos permiten mejorar directamente el proceso de placentación, lo cual se cree, es la base de la patología hipertensiva de la gestante ^{9,11,26,28}.

La Vitamina D y su receptor son activos en la placenta humana y la modulación inmunológica, lo que sugiere un papel causal de la deficiencia de vitamina D y preeclampsia. Esta hipótesis ha sido apoyada por numerosos estudios de cohorte de mujeres expuestas y no expuestas a suplementos de vitamina D mencionados anteriormente, tomando como ejemplo un ensayo clínico controlado de vitamina D suplementos y un ECA de suplementos de aceite de pescado; aquellas mujeres expuestas a VD desarrolló menos preeclampsia ^{1,5,6,20}.

La hipertensión en el embarazo es más común en invierno o en las estaciones lluviosas cuando la deficiencia de VD también es mayor, los niveles más altos de VD se han asociado constantemente con una menor incidencia de preeclampsia y valores bajos de presión arterial cuando se mide en el momento del diagnóstico o el parto ^{3,8,22}. Por lo tanto, varios grupos han tratado de determinar los niveles de 25 (OH) D medidos antes del diagnóstico de preeclampsia están asociados con el diagnóstico final del estado hipertensivo ²².

Los resultados de estos estudios de control de casos en su mayoría son mixtos. Probablemente hay varias razones por esta inconsistencia: tamaños de muestra pequeños que conducen a una potencia insuficiente, diferentes grupos de control (algunos estudios excluidos "embarazos complicados"), heterogeneidad racial /

étnica y socioeconómica de poblaciones estudiadas, diferentes métodos para medir la concentración de 25 (OH) D hidroxivitamina, diferentes puntos de corte para la deficiencia de vitamina D y variables de confusión atribuible a la ingesta dietética y exposición solar variable²⁸.

En general, los resultados sugieren que los niveles de 25 (OH) D a principios del embarazo puede estar asociado con preeclampsia posterior solo en subgrupos específicos: mujeres con niveles muy bajos de 25 (OH) D (<13.2 ng / L) o mujeres afroamericanas ^{3,4,22,28}.

CONCLUSIONES

La evidencia mostrada sugiere que la vitamina D puede desempeñar un papel importante en la patogénesis de la preeclampsia y que en teoría una adecuada ingesta y el estado durante el embarazo contribuirían a la prevención y el manejo de esta grave afección. Esta hipótesis se basa en un vínculo inmunológico entre el sistema hormonal de vitamina D y la preeclampsia, posiblemente actuando a través de la regulación del equilibrio entre respuestas de citocinas de tipo Th1 y Th2 durante el embarazo, las cuales tienen la función de regular los procesos inflamatorios y de neovascularización ^{2,6,8}.

Como se revisó anteriormente, la evidencia que sugiere una asociación entre la vitamina D y la preeclampsia proviene de muchas líneas de investigación que van desde correlaciones y experimentos in vitro con observaciones clínicas y

algunos estudios de intervención relacionados en pacientes preeclámpicas. Sin embargo, hasta la fecha, no existen ensayos clínicos bien controlados, y la hipótesis actual se basa principalmente sobre ideas que todavía están bajo actividad de investigación. Por ejemplo, gran parte de la evidencia se basan los efectos de 1,25 (OH) 2D en el sistema inmunológico en experimentos *in vitro* y los efectos *in vivo*, que incluso puede ser específico de un órgano y deben aclararse^{25,26}.

Además, existe un fuerte apoyo a la idea de que la inadaptación inmune contribuye a la etiología de preeclampsia, pero los procesos patogénicos exactos y la posibilidad de varios subtipos de preeclampsia no han sido establecidos¹⁸.

Recientemente, el paradigma Th1 / Th2 ha sido criticado, y es evidente que el original la hipótesis es una gran simplificación de lo subyacente procesos inmunológicos^{17,18}.

Una de las preguntas importantes sin respuesta relevantes a la hipótesis actual es la falta de acuerdo sobre los niveles óptimos de 25 (OH) D o de ingesta de vitamina D para personas sanas que carecen de una exposición adecuada a la luz del sol, esto también para las mujeres embarazadas, para quienes la recomendación actual en los Estados Unidos es 200 IU/d, mientras que en Gran Bretaña y Latinoamérica no hay recomendación^{1,2,5,19,21}.

La deficiencia de D en sí misma presenta un dilema, como el citado bajo los límites para el suero "normal" 25 (OH) D varían entre 5 y 45 nmol/L. Para la prevención de la osteoporosis, por ejemplo, un grupo de expertos internacionales ha sugerido recientemente que los niveles de 25 (OH) D deben exceder 72 nmol / L. Donde la producción de vitamina D inducida por el sol es limitada, la dieta requerida para alcanzar estos niveles será de 1000 UI / d o superior^{18,19}.

Además, se ha sugerido que los niveles de 25 (OH) D necesarios para una regulación inmune óptima puede ser mayor que los necesarios para la regulación del metabolismo del calcio. Por lo tanto, los efectos beneficiosos de la vitamina D sobre el riesgo de preeclampsia pueden requerir más vitamina D de lo que se necesita para asegurar normocalcemia ósea fetal^{18,19}.

Se requiere de la investigación básica y ensayos clínicos para dilucidar el papel de la ingesta de vitamina D y el estado en la prevención o tratamiento de preeclampsia. Existe una necesidad para ensayos clínicos bien controlados con vitamina D, en el que la profilaxis debe administrarse preferiblemente en combinación con calcio suplementario (o estandarizada ingesta dietética adecuada). Sin embargo, los esfuerzos inmediatos para minimizar el riesgo de deficiencia de vitamina D en embarazadas las mujeres son aún más urgentes. Dado nuestro conocimiento actual sobre los importantes a corto y largo plazo efectos sobre la salud de la vitamina

D. Es indiscutible que prevenir la hipovitaminosis D durante el embarazo proporcionar beneficios de por vida tanto a la madre y al producto de la gestación en vida extrauterina ^{1,2,3,19}.

Referencias

1. Steegers EA, Dadelszen P, Duvekot JJ, Pijnenborg R. Pre-eclampsia. *The Lancet*. 2010; 376: 631–644.
2. Espinoza J, Vidaeff A, Pettker CM. Gestational Hypertension and Preeclampsia Practice Bulletin. *ACOG*. 2019; 133:1-8.
3. Abalos E, Cuesta C, Carroli G, Qureshi Z, Widmer M, Vogel JP et al. Pre-eclampsia, eclampsia and adverse maternal and perinatal outcomes: a secondary analysis of the World Health Organization Multicountry Survey on Maternal and Newborn Health. *BJOG*. 2014; 121:14–24.
4. Bartsch E, Medcalf KE, Park AL, Ray JG. Clinical risk factors for pre-eclampsia determined in early pregnancy: systematic review and meta-analysis of large cohort studies. *BMJ*. 2016; 353:1-14
5. Magee LA, Pels A, Helewa M, Rey E, Dadelszen P, Magee LA et al. Diagnosis, Evaluation, and Management of the Hypertensive Disorders of Pregnancy: Executive Summary. *J Obstet Gynaecol Can*. 2014; 36: 416–438.
6. Urrutia RP, Thorp JM. Vitamin D in Pregnancy: Current Concepts. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2012; 24: 57–64.
7. Burris HH, Rifas-Shiman SL, Huh SY, Kleinman K, Litonjua AA, Oken E et al. Vitamin D status and hypertensive disorders in pregnancy. *Ann Epidemiol Public Health*. 2014; 24: 399-403.
8. Benachi A, Baptiste A, Taieb J, Tsatsaris V, Guibourdenche J, Senat MV et al. Relationship between vitamin D status in pregnancy and the risk for preeclampsia: A nested case-control study. *Clin Nutr*. 2019; 12:200-220.
9. Liu NQ, Hewison M. Vitamin D, the placenta and pregnancy. *Arch Int Physiol Biochim Biophys*. 2012; 523: 37–47.
10. Grundmann M, Haidar M, Placzko S. Vitamin D improves the angiogenic properties of endothelial progenitor cells. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2012; 303: 954–962.
11. Xu L, Lee M, Jeyabalan A. The relationship of hypovitaminosis D and IL-6 in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2014; 210: 149.e1-149.e7.
12. Bodnar LM, Simhan HN, Catov JM. Maternal vitamin D status and the risk of mild and severe preeclampsia. *Epidemiol* 2014; 25: 207–214.
13. Murthi P, Yong HEJ, Ngyuen TPH. Role of the Placental Vitamin D Receptor in Modulating Feto-Placental Growth in Fetal Growth Restriction and Preeclampsia-Affected Pregnancies. *Front Physiol*. 2016; 13: 123-138.
14. Pashapour S, Golmohammadlou S, Behroozilak T. Relationship between low maternal vitamin D status and the risk of severe preeclampsia: A case control study. *Am J Obstet Gynecol*. 2019; 15:161–165.
15. Wagner CL, McNeil RB, Johnson DD. Health characteristics and outcomes of two randomized vitamin D supplementation trials during pregnancy: A combined analysis. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2013; 136: 313–320.
16. Websky K, Hasan AA, Reichetzedder C. Impact of vitamin D on pregnancy-related disorders and on offspring outcome. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2018; 180: 51–64.

17. Powe Camille E, Seely Ellen W, Rana Sarosh. First Trimester Vitamin D, Vitamin D Binding Protein, and Subsequent Preeclampsia. *Hypertension*. 2010; 56: 758–763.
18. Mulligan ML, Felton SK, Riek AE. Implications of vitamin D deficiency in pregnancy and lactation. *Am J ObstetGynecol*. 2010;202:429.e1-429.e9.
19. August P, Marcaccio B, Gertner JM. Abnormal 1,25-dihydroxyvitamin D metabolism in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*.1992;166:1295–1299.
20. Wetta LA, Biggio JR, Cliver S. Is Midtrimester Vitamin D Status Associated with Spontaneous Preterm Birth and Preeclampsia?.*Amer J Perinatol*. 2014; 31: 541–546.
21. Hyppönen E. Vitamin D for the Prevention of Preeclampsia? A Hypothesis. *Nutr Rev*. 2005; 63: 225–232.
22. Mote JD, López RFE, Meza SD. Preeclampsia y 29. desequilibrio del estado óxidoreducción. Papel de los antioxidantes. *MedInt Mex* 2008; 24: 407–413.
23. Pettit F, Brown MA. The management of pre-eclampsia: what we think we know. *Eur J ObstetGynecolReprod Biol*. 2012; 160: 6–12.
24. Akbari S, Khodadadi B, Ahmadi S. Association of vitamin D level and vitamin D deficiency with risk of preeclampsia: A systematic review and updated meta-analysis. *Taiwan J ObstetGynecol*. 2018; 57: 241–247.
25. Lapillonne A. Vitamin D deficiency during pregnancy may impair maternal and fetal outcomes. *Medical Hyph* . 2010; 74: 71–75.
26. Shin JS, Choi MY, Longtine MS. Vitamin D effects on pregnancy and the placenta. *Placenta* 2010; 31: 1027–1034.
27. Mulligan ML, Felton SK, Riek AE, et al. Implications of vitamin D deficiency in pregnancy and lactation. *Am J ObstetGynecol*. 2010; 202: 429.e1-429.e9.
28. Agudelo ZY, Cortés AV, Linares AF. El papel de la vitamina D en la gestación y la preeclampsia: de la biología molecular a la clínica. *Rev Col End*. 2016; 3: 22-32.

Demodecidosis

Muñoz-Estrada Víctor Fernando, Escalante-López Leslie Yubel

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.n4.012>

Recibido 25 de agosto de 2022, aceptado 08 de noviembre de 2022

La demodecidosis es una ectoparasitosis que afecta la región centrofacial con eritema, pápulas, pústulas y rinofima en su forma severa, así como prurito, ardor, descamación y telangiectasias. Empeora con la exposición solar y es mas frecuente en mujeres jóvenes¹.

La causa son los ácaros del género *Demodex*, especies *folliculorum* y *brevis*, que habitan como comensales en el folículo piloso alimentándose de sebo, bacterias y detritos celulares. El diagnóstico se realiza con una biopsia superficial con cianocrilato, considerándose positiva con >5 ácaros/cm² ó más de 50% de folículos parasitados².

El tratamiento se fundamenta en acaricidas como ivermectina vía oral y tópica al 1% y tetraciclinas adyuvantes. Por último, es esencial dar a conocer al paciente las medidas preventivas como el control de seborrea con un adecuado aseo facial, así como evitar el uso de aceites faciales y maquillajes oclusivos³.



A) Pápulas eritematosas y telangiectasias en la región centrofacial. B) Acercamiento de las lesiones características desde una vista lateral. C) Biopsia superficial con cianocrilato en mejilla izquierda. D) Examen directo donde se aprecian >5 ácaros parasitando un folículo.

Referencias

1. Arenas, R. Micología médica ilustrada. 7a edición. México: McGrawHill; 2019
2. Cruz-Meza S, Ruiz-Arriaga LF, Gomez-Daza F, Vega-Memije ME, Arenas R. Ectoparásitos fantásticos y cómo encontrarlos: Demodex. Dermatol Cosm Med y Quir. 2019 Jul 12;17(2):135-45.
3. Jasso-Olivar JC. Demodecidosis: A review of current trends. Dermatol Cosm Med Quir; Mar 2022.

Información e instrucciones para los Autores

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

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

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

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

Preparación del manuscrito

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

I. Editorial

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

II. Artículos originales

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

Hoja frontal

Los artículos originales deberán contener en la primera página:

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

Resumen en Español

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

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

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

Resumen en Inglés.

Será escrito en un máximo de 250 palabras con las mismas características que el resumen en español. Se iniciará con una versión del título del trabajo en el idioma inglés. También se señalarán de 3 a 5 palabras clave (key words). Se sugiere que este párrafo sea revisado por un traductor experimentado, a fin de garantizar la calidad del mismo.

Introducción.

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

Material y métodos

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

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

Resultados

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

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

Discusión.

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

Referencias

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

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

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

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

Por ejemplo:

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

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

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

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

Las referencias a libros tendrán la siguiente forma:

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

Las referencias a capítulos en libros aparecerán así:

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

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

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

Cuadros y Figuras

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

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

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

III. Caso clínico

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

IV. Artículo de revisión.

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

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

V. Contacto

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

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

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

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

[Carta cesión de derechos de autor](#)

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

Consentimiento informado para casos clínicos o serie de casos:

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

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

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



REVMEDUAS

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

