

ÓSMOSIS

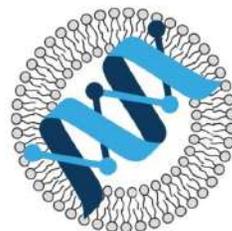
REVISTA MÉDICA ESTUDIANTIL



Departamento de
Biología Molecular y
Genómica CUCS | UdeG

Núm. 3.

La Universidad de Guadalajara,
a través de



Departamento de
Biología Molecular y
Genómica CUCS|UdeG

presenta el tercer número de Ósmosis Revista Médica Estudiantil

Dr. Ricardo Villanueva Lomelí
**Rector General de la Universidad de
Guadalajara**

Dr. en C. José Francisco Muñoz Valle
**Rector del Centro Universitario de Ciencias
de la Salud**

Dra. en C. Erika Martínez López
**Jefa del Departamento de Biología
Molecular y Genómica**

Dr. Sergio López Ruelas
**Director del Sistema Universitario de
Bibliotecas**

Mtra. Brenda Georgina Estupiñán Cuevas
**Jefa de la Biblioteca Digital y del
Repositorio Institucional**

Dirección

MCP María Fernanda Barboza Dávalos

Comité Editorial

Dra. en C. Erika Martínez López
Dra. en C. Wendy Yareni Campos Pérez
MCP Allison Abril Cibrián Suárez
MCP María Fernanda Barboza Dávalos
MCP Jennifer Haydeé Yañez Salazar

Diseño Editorial

MCP Allison Abril Cibrián Suárez

Ósmosis Revista Médica Estudiantil, Año 3, No. 3, enero—diciembre 2024, es una publicación anual, editada por la Universidad de Guadalajara, a través del Departamento de Biología Molecular y Genómica, del Centro Universitario de Ciencias de la Salud. Sierra Mojada 950, Col. Independencia, C.P. 44340, Guadalajara, Jalisco, México, tel. (33) 1058 5200, ext. 33644, <http://www.revistaosmosis.udg.mx>, revista.osmosis@cucs.udg.mx. Editor responsable: María Fernanda Barboza Dávalos. Reserva de Derechos al Uso Exclusivo No. 04-2022-121313514000-102, ISSN: en trámite, otorgados por el Instituto Nacional del Derecho de Autor.

Responsable de la última actualización de este número: Departamento de Biología Molecular y Genómica, Centro Universitario de Ciencias de la Salud. Sierra Mojada 950, Col. Independencia, C.P. 44340, Guadalajara, Jalisco, México, María Fernanda Barboza Dávalos. Fecha de la última modificación: 25 de febrero de 2024.

Las opiniones expresadas por los autores no necesariamente reflejan la postura del editor de la publicación.

Queda estrictamente prohibida la reproducción total o parcial de los contenidos e imágenes de la publicación sin previa autorización de la Universidad de Guadalajara.



Editorial

Una puerta abierta a la investigación en Biología Molecular y Genómica

Estimados colegas, profesores, estudiantes y amantes de la investigación, es un honor contar con su compañía para la oficialización de nuestro lazo con el prestigioso Departamento de Biología Molecular y Genómica del Centro Universitario de Ciencias de la Salud (CUCS) de la Universidad de Guadalajara (UdeG). Este emocionante capítulo en la historia de Ósmosis Revista Médica Estudiantil representa un cambio de ubicación y, por supuesto, una expansión de oportunidades para todos los que contribuyen y se benefician de este proyecto.

Este logro no hubiera sido posible sin el innegable esfuerzo y liderazgo de la Dra. en C. Erika Martínez López, Jefa del Departamento de Biología Molecular y Genómica, y de la Dra. en C. Wendy Yareni Campos Pérez, profesora investigadora adscrita al Instituto de Nutrigenética y Nutrigenómica Traslacional (INNUGET); pues su dedicación y apoyo constante han allanado el camino para que Ósmosis Revista Médica Estudiantil se consolide como una revista de difusión de investigación cada vez más destacada en la Red Universitaria.

También, agradecemos el apoyo de la Coordinadora de Investigación del CUCS, la Dra. Edith Oregon Romero, por las facilidades otorgadas al Comité Editorial para acceder a las actividades de investigación científica organizadas por su equipo; así mismo, a la Dra. en C. Sarai Citlalic Rodríguez Reyes, Jefa del Laboratorio de Ciencias de los Alimentos, y a la Dra. en C. Ilce Valeria Román Fernández, profesora investigadora adscrita al Instituto de Investigación en Ciencias Biomédicas (IICB), por facilitar la vinculación de Ósmosis Revista Médica Estudiantil con los estudiantes. Por último, hacemos reconocimiento al Mtro. Fernando Plasencia Del Río, Jefe de la Unidad de Vinculación, y al Lic. Francisco Turrubiates Hernández, estudiante del Doctorado en Ciencias de la Nutrición Traslacional, quienes desde el Centro de Innovación Social y Emprendimiento Sostenible ofrecieron sus recursos disponible a la Revista e incentivaron la difusión de este proyecto.

Ósmosis Revista Médica Estudiantil, además de proveer un espacio para la publicación, tiene como compromiso continuo promover una investigación de excelencia en el área de la salud. En particular, con la integración de la Revista al Departamento de Biología Molecular y Genómica, brindaremos a los estudiantes y colaboradores del CUCS una plataforma aun más robusta para explorar nuevos horizontes en las diversas ciencias de la salud; en especial, para difundir información de vanguardia de aquellas disciplinas que hoy en día han resultado prolíficas, como la rama de la biología molecular y la genómica.

Tenemos grandes expectativas sobre esta colaboración con el Departamento de Biología Molecular y Genómica. Esperamos que disfruten explorando las contribuciones destacadas de nuestros talentosos estudiantes de pregrado y posgrado. Gracias por acompañarnos en este ejemplar, el tercer número de Ósmosis Revista Médica Estudiantil●

Atentamente,

Comité Editorial de
Ósmosis Revista Médica Estudiantil

Índice

Núm. 3

Carteles de la XXXIV Semana de Investigación Científica

Detección temprana de la hipoplasia del nervio óptico en neonatos de madres con toxicomanías en el Hospital Civil “Fray Antonio Alcalde”.....	05
Disferlinopatía: Reporte de un caso infrecuente de distrofia muscular de cinturas asociado a variantes compuestas de <i>DYSF</i> identificadas por NGS y análisis de segregación familiar.....	10
Evaluación de la tasa de cesáreas mediante la clasificación de Robson:	
Estudio transversal en el Nuevo Hospital Civil de Guadalajara “Dr. Juan I. Menchaca”.....	13
Evaluación del polimorfismo rs9594738 C>T de RANKL en pacientes con periodontitis apical crónica.....	19
Resultados perinatales de pacientes gestantes con enfermedad renal crónica: Experiencia en la Unidad de Medicina Materno-Fetal del Nuevo Hospital Civil de Guadalajara “Dr. Juan I. Menchaca”	25

Artículo de investigación

Impacto psicológico de la transición de educación virtual a clases presenciales, tras el aislamiento por la pandemia de COVID-19: un estudio observacional en alumnos de 5to semestre del Centro Universitario de Ciencias de la Salud.....	29
---	----

Revisión narrativa

Artritis reumatoide y disfunción endotelial: revisión narrativa de la literatura.....	33
Manejo del accidente cerebrovascular isquémico agudo.....	41

Reportes de caso

Mano diabética en paciente con diabetes descontrolada: a propósito de un caso.....	54
--	----





Detección temprana de la hipoplasia del nervio óptico en neonatos de madres con toxicomanías en el Hospital Civil "Fray Antonio Alcalde"

Early detection of optic nerve hypoplasia in neonates of mothers with drug addiction at the "Fray Antonio Alcalde" Civil Hospital

Editado por:

Allison Abril Cibrián-Suárez.
Departamento de Biología Molecular y Genómica del Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara, México.

Janvier André Martínez-Godínez¹, Ana Lilia Fletes-Rayas¹, Juan Pablo de Jesús Castro-Mora¹, Laura Galilea Guzmán-González², Luz Consuelo Zepeda-Romero³, Ruby Medrano³, Juan Quintero-Quintero⁴.

¹Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara, México;

²Centro Universitario de Ciencias Exactas e Ingeniería, Universidad de Guadalajara, México;

³Unidad de Oftalmología pediátrica del Hospital Civil de Guadalajara "Fray Antonio Alcalde", México;

⁴Universidad de Sonora, México.

Cartel presentado en la XXXIV Semana de Investigación Científica, celebrada en el Centro Universitario de Ciencias de la Salud en octubre 2023.

***Correspondencia**

Janvier André Martínez-Godínez.
Correo:
janvier.martinez@alumnos.udg.mx

Recibido: 7 de diciembre, 2023.

Aceptado: 29 de diciembre, 2023.

Publicado: 1 de enero, 2024.

Cómo citar este artículo:

Martínez-Godínez JA, Fletes-Rayas AL, Castro-Mora JPJ, Guzmán-González LG, Zepeda-Romero LC, Medrano R, Quintero-Quintero J. Detección temprana de la hipoplasia del nervio óptico en neonatos de madres con toxicomanías en el Hospital Civil "Fray Antonio Alcalde". Ósmosis Revista Médica Estudiantil. 2024;(3):páginas 5-9.

Resumen

El desarrollo embrionario puede verse afectado por los estilos de vida de la madre, como lo es el consumo de drogas, generando diferentes alteraciones en el desarrollo del feto, según el transcurso de las semanas de gestación; específicamente en la 6° semana se pueden presentar problemas a nivel del sistema nervioso central, causando alteraciones como la hipoplasia del nervio óptico (HNO).

Durante el Verano de Investigación 2023 se implementó en el servicio de Oftalmología pediátrica del Hospital Civil "Fray Antonio Alcalde" (HCFAA) un estudio de tipo exploratorio, en el cual se planteó estudiar la presencia de HNO en neonatos, hijos de madres con abuso de sustancias ilícitas. Dicho análisis se realizó mediante un equipo de tomografía de coherencia óptica, en el cual se midió el tamaño del nervio óptico y las conexiones venosas del mismo, con el objetivo de generar un diagnóstico oportuno de HNO en neonatos hijos de madres con toxicomanías.

Se analizaron a un total de 20 neonatos, de los cuales, 4 tenían el antecedente de ser hijos de madres con marcha toxicológica positiva a drogas y 16 eran hijos de madres sin toxicomanías. Tras realizar la tomografía de coherencia óptica al total de la muestra, se encontraron solo dos neonatos con HNO, de los cuales, ambos contaban con el antecedente de ser hijos de madres con marcha toxicológica positiva.

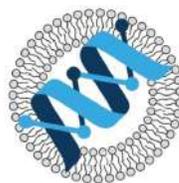
Posterior a la obtención de resultados se comprobó que el uso de drogas durante el embarazo alteró el desarrollo embrionario, causando así complicaciones durante el crecimiento del feto, por lo cual se deberá de mejorar e implementar un correcto control prenatal en futuros casos.

Palabras clave: Desarrollo embrionario; Discapacidad visual; Drogas; Hipoplasia; Nervio óptico.

Introducción

El desarrollo embrionario es aquel proceso de crecimiento fetal que abarca desde la fecundación del óvulo, hasta la completa formación del feto. Durante el desarrollo embrionario se presentarán diversos cambios, los cuales se pueden ver favorecidos o afectados por los estilos de vida de la madre progenitora a lo largo del embarazo; un ejemplo de ello es el consumo de drogas durante el mismo, ya que el uso de estas genera alteraciones en el crecimiento fetal desde la primera semana de gestación.

Para el desarrollo de este estudio se hizo un enfoque en la sexta semana de gestación, ya que, si la madre consume drogas en este período, se pueden presentar



Departamento de
Biología Molecular y
Genómica CUCS|UdeG



La propiedad intelectual de este artículo le pertenece a los autores. "Ósmosis Revista Médica Estudiantil" es una revista de libre acceso y se rige completamente bajo el criterio legal de *Creative Commons* en su licencia Atribución-No Comercial-Sin Derivadas 4.0 Internacional ([CC BY-NC-ND 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)).

Abstract

Embryonic development can be affected by the mother's lifestyles, such as drug abuse, generating different alterations in the development of the fetus, depending on the course of the weeks of gestation; specifically in the 6th week, problems may occur at the level of the central nervous system, causing alterations such as hypoplasia of the optic nerve (ONH).

During the 2023 Research Summer, an exploratory study was implemented in the Pediatric Ophthalmology service of the "Fray Antonio Alcalde" Civil Hospital (HCFAA), in which it was proposed to study the presence of ONH in neonates, sons of mothers with illicit substance abuse. This analysis was performed using optical coherence tomography equipment, in which the size of the optic nerve and its venous connections were analyzed, with the aim of generating a timely diagnosis of ONH in neonates born to mothers with drug abuse.

A total of 20 neonates were analyzed, of whom 4 had a history of being children of mothers with a positive toxicological test for drugs and 16 were children of mothers without drug addictions. After performing the optical coherence tomography on the entire sample, only two neonates with ONH were found, of whom both had a history of being children of mothers with a positive toxicological screen.

After obtaining the results, it was proven that the use of drugs during pregnancy altered embryonic development, thus causing complications during the growth of the fetus, which is why correct prenatal control should be improved and implemented in future cases.

Keywords: Drug; Embryonic development; Hypoplasia; Optic nerve; Visual Impairment.

alteraciones en el feto a nivel del sistema nervioso central, como el subdesarrollo del nervio óptico, que puede generar alteraciones en la visibilidad del neonato.

La hipoplasia del nervio óptico (HNO) es una anomalía congénita, caracterizada por el subdesarrollo de uno o ambos nervios ópticos [1] pudiendo causar la pérdida de la visibilidad en uno o ambos ojos del neonato, así como nistagmo, complicando el enfoque de los objetos. En algunos neonatos que presentan HNO, también se presentan alteraciones en el desarrollo de la materia gris y del crecimiento de la glándula pituitaria, causando así cambios endocrinos y problemas en el neurodesarrollo.

Si la HNO es detectada de manera oportuna, se podrán implementar intervenciones de prevención por parte de un equipo multidisciplinario de obstetricia y oftalmología pediátrica, las cuales ayudarán a diagnosticar problemas de visión o enfoque visual del neonato, favoreciendo a su correcto desarrollo.

El objetivo de este estudio realizado durante la estancia del "Verano de investigación Científica y Tecnológica del Pacífico 2023", llevado a cabo en el HCFAA, es estudiar la relación entre el antecedente de toxicomanías durante el embarazo y el desarrollo de HNO en el neonato, con el fin de generar una

detección oportuna de esta patología en hijos de madres con antecedentes de abuso de sustancias ilícitas, esto debido a que un gran porcentaje de las madres que son atendidas en este hospital no llevaron a cabo un adecuado control prenatal y, además, presentan un alto índice de consumo de drogas antes o durante el embarazo.

Métodos

Para el estudio y análisis del nervio óptico de los neonatos se utilizó un equipo de Tomografía de Coherencia Óptica (TCO), el cual obtiene imágenes bidimensionales del nervio óptico y permite conocer su tamaño y analizar las inervaciones de las venas dentro del mismo, todo esto de manera no invasiva.

Desarrollo

Se realizó un estudio de tipo exploratorio, para el cual se acudió al servicio de Oftalmología pediátrica del Hospital Civil de Guadalajara "Fray Antonio Alcalde" y a las áreas de Alojamiento del binomio madre e hijo, con el objetivo de detectar de manera temprana HNO en los neonatos y comprobar si efectivamente existe una asociación entre el antecedente materno de toxicomanías durante el embarazo y el desarrollo de esta patología.

Para la selección de la muestra se tomaron como criterios de inclusión a madres que se

encontraran dentro del rango de 18 a 35 años de edad, aparentemente sanas, y que, si consumían algún tipo de droga como cannabis, metanfetaminas, cocaína, fentanilo, etc., tuvieran una marcha toxicológica positiva a las mismas. De igual manera, para que fueran incluidas, deberían aceptar participar en el estudio y firmar un consentimiento informado.

Como criterios de exclusión se descartaron a madres que presentaran alguna enfermedad crónica degenerativa, madres consumidoras de drogas que tuvieran un resultado negativo en la marcha toxicológica, madres que no firmaron el consentimiento informado, y binomios que se encontraran en el área de cuidados intensivos.

Se analizaron un total de 20 binomios madre-hijo, la proporción de la muestra recabada fue de 1:5 (cuatro madres con marcha toxicológica positiva; dos positivas a cannabis, una a metanfetaminas, una a fentanilo, y 16 con marcha toxicológica negativa).

Para las mediciones de la HNO se utilizó la tomografía de coherencia óptica, con la cual se obtuvieron imágenes en corte transversal de la retina del paciente [2]. De acuerdo con Moon y Park [3], el diagnóstico de HNO puede ser complicado, sin embargo, el despliegue y uso de la TCO provee al personal médico de estas áreas información relevante, como lo es el grosor de la capa de fibras nerviosas de la retina y de su capa más externa.

Con el propósito de llevar a cabo el análisis ocular de los neonatos seleccionados, fue necesario dilatar su pupila 30 minutos antes de la captura, con gotas de fenilefrina y tropicamida, colocando una gota en cada ojo. Una vez transcurrido este tiempo, se procedió a colocar nuevamente una gota en cada ojo, dos minutos antes de la captura.

Posteriormente se colocó al neonato en una base sólida, en posición decúbito dorsal, y se procedió a colocar pinzas de blefarostato, para facilitar la apertura de sus párpados, iniciando con el del lado derecho. Una vez realizado este paso, se colocó en el ojo una gota de solución viscosa con dexpanthenol, para mantenerlo hidratado durante el estudio, y se procedió a colocar la cámara del equipo de TCO en la pupila, transmitiendo imágenes en tiempo real de la capa de las fibras nerviosas de la retina, permitiendo la exploración interna del ojo. Se realizó el mismo procedimiento en el ojo izquierdo.

Para realizar el diagnóstico de HNO, se hizo

una medición desde el diámetro del disco nervioso hasta la mácula ocular; al obtener esa medida, se divide entre el diámetro del disco nervioso, y si es mayor a 3 mm se considera hipoplásico (Fig 1). Con el fin de generar un diagnóstico más preciso, se tomó en cuenta la forma del disco ocular, la estimación del número de axones y la presencia de anomalías peripapilares.

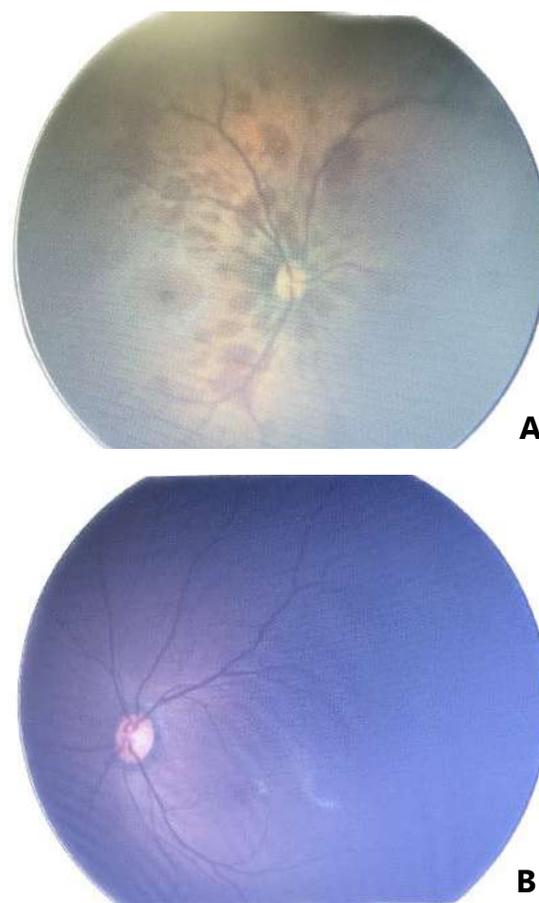


Fig. 1 Imagen ocular de coherencia óptica. A. Nervio óptico sano. B. Nervio óptico con doble anillo. *Imágenes originales del artículo, obtenidas por TCO.*

Resultados

Posterior a la captura de imágenes del nervio óptico mediante la TCO, de los 20 neonatos seleccionados, se encontró que 18 no presentaron alteraciones en el desarrollo de su nervio óptico, y dentro de este grupo sin HNO, uno de ellos era hijo de una madre con marcha toxicológica positiva a cannabis, y otro, a fentanilo.

Los dos neonatos restantes sí cumplieron con los criterios diagnósticos de HNO; de estos, uno fue hijo de una madre con marcha toxicológica positiva al consumo de cannabis, y el otro, a metanfetaminas.

Uno de los mayores puntos débiles para la realización de este estudio fue la limitación del tiempo en el área de Oftalmología pediátrica del HCFAA, ya que, por la alta demanda de atención, solo se podían llevar a cabo una o dos capturas de nervio óptico por día. Por otro lado, otro punto débil fue la poca cooperación por parte de las madres, ya que no todas presentaron interés en participar en el estudio.

Una mejor gestión del tiempo por parte del área de Oftalmología pediátrica pudiera permitir captar un mayor número de pacientes, ampliando así la muestra de estudio, para poder generar un análisis más completo sobre la tendencia del desarrollo de HNO en neonatos de madres con toxicomanías.

Conclusiones

En el estudio realizado se observó que los hijos de madres que consumieron sustancias ilícitas durante el embarazo, presentan una mayor tendencia al desarrollo de HNO, lo cual genera problemas de visión, afecta el neurodesarrollo, y predispone a desarrollar alteraciones hormonales, por el inadecuado crecimiento de la glándula pituitaria.

Es importante que un equipo médico multidisciplinario fomente la implementación de un adecuado control pre y posnatal, para asegurar el desarrollo del feto a lo largo de los 9 meses de gestación y, una vez nacido el bebé, detectar y tratar de manera oportuna la presencia de anomalías congénitas, favoreciendo así un correcto crecimiento.

Este trabajo aporta al desarrollo de futuras investigaciones relacionadas a la atención pre y posnatal, ya que el estudio del tamaño del nervio óptico no es algo que se realice de manera habitual, y con los resultados obtenidos se enfatiza la importancia de un diagnóstico oportuno de HNO, para prevenir mayores complicaciones a futuro.

Consideraciones éticas

Se les proporcionó un consentimiento informado a las madres de los neonatos analizados en este estudio; en dicho documento se

mencionaron los objetivos del mismo (detectar oportunamente la HNO), sus beneficios (posibilidad de mejorar la atención posnatal tanto en su neonato como en el de otras madres), y sus posibles complicaciones (desarrollo de pequeñas fisuras en los párpados o en el globo ocular, por la colocación de las pinzas de blefarostato).

Por otro lado, se les dio a conocer a las madres participantes que los resultados obtenidos en el estudio serían tomados en cuenta en el desarrollo de esta y otras investigaciones, a la vez que se cuidaría su identidad, manejando los datos mediante número o iniciales.

Agradecimientos

Primeramente, se presenta un gran agradecimiento a la Dra. Ana Lilia Fletes Rayas, a la Dra. Elisa García y a la Dra. Ruby Medrano, por permitirnos formar parte de su equipo de investigación, en el verano de investigación científica 2023.

Así mismo, se agradece a la Dra. Consuelo Zepeda, por permitir utilizar el equipo de TCO del servicio de Oftalmología pediátrica del Hospital Civil "Fray Antonio Alcalde", para llevar a cabo la captura y análisis del nervio óptico.

Conflicto de intereses

Los autores han declarado explícitamente que no existen conflictos de intereses en relación con este artículo.

Financiamiento

Para la realización de este estudio se contó con apoyo del servicio de Oftalmología pediátrica del Hospital Civil "Fray Antonio Alcalde", el cual permitió la utilización de sus insumos y equipo biomédico.

Referencias bibliográficas

1. Zimmermann-Paiz MA, Fang-Sung JW. Hipoplasia del nervio óptico y displasia septo-óptica. Scielo. [Internet]. 2008 [consultado 2023 Dic 04]; Disponible en: <http://www.scielo.org.ar/img/revistas/aap/v107n6/html/v107n6a12.htm#:~:text=La%20hipoplasia%20del%20nervio%20C3%B3ptico,p%3%A9rdida%20visual%20en%20los%20ni%C3%B1os.>
2. Tubert D. ¿Qué es una tomografía de coherencia óptica?. American Academy of

Ophthalmology. [Internet]. 2023 [consultado 2023 Dic 05]. Disponible en: <https://www.aao.org/salud-ocular/tratamientos/tomografia-de-coherencia-optica>

3. Moon D, Park TK. Optical coherence tomographic findings in optic nerve hypoplasia. Indian Journal of Ophthalmology. [Internet]. 2013 [consultado 2023 Dic 05]; pp. 61(10), 596. Disponible en: <https://doi.org/10.4103/0301-4738.121088>



Disferlinopatía: Reporte de un caso infrecuente de distrofia muscular de cinturas asociado a variantes compuestas del gen *DYSF* identificadas por NGS y análisis de segregación familiar

Dysferlinopathy: Report of a rare case of limb-girdle muscular dystrophy associated with compound variants of *DYSF* gene identified by NGS and familial segregation analysis

Editado por:

María Fernanda Barboza-Dávalos.
Departamento de Biología Molecular y Genómica del Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara, México.

Víctor Ulises Rodríguez-Machuca^{1,2,3}, María Teresa Alejandra González-Rodríguez^{1,2,3}, Idalid Cuero-Quezada^{1,2,3}, Jorge Román Corona-Rivera^{1,2,3,4}, Alfredo Corona-Rivera^{1,2,3}, Lucina Bobadilla-Morales^{1,2,3,4*}

Cartel presentado en la XXXIV Semana de Investigación Científica, celebrada en el Centro Universitario de Ciencias de la Salud en octubre 2023.

¹Laboratorio de Citogenética y genómica, Instituto de Genética Humana "Dr. Enrique Corona", Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara, Guadalajara, México. ²Doctorado en Genética Humana, Departamento de Biología Molecular y Genómica, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara, Guadalajara, México. ³Unidad de Citogenética, División de Servicios Auxiliares y de Diagnóstico, Nuevo Hospital Civil "Dr. Juan I. Menchaca", Guadalajara, México. ⁴Servicio de Genética Médica, División de Pediatría, Nuevo Hospital Civil "Dr. Juan I. Menchaca", Guadalajara, México.

***Correspondencia**

Lucina Bobadilla-Morales. Correo: lucinabo@gmail.com

Recibido: 29 de noviembre, 2023

Aceptado: 16 de diciembre, 2023

Publicado: 1 de enero, 2024

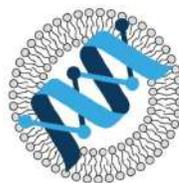
Cómo citar este artículo:

Rodríguez-Machuca VU, González-Rodríguez MTA, Cuero-Quezada I, Corona-Rivera JR, Corona-Rivera A, Bobadilla-Morales L. Disferlinopatía: Reporte de un caso infrecuente de distrofia muscular de cinturas asociado a variantes compuestas de *DYSF* identificadas por NGS y análisis de segregación familiar. *Ósmosis Revista Médica Estudiantil*. 2024;(3):10-12.

Resumen

Las disferlinopatías son un grupo de enfermedades que se encuentran vinculadas a alteraciones en el gen *DYSF* (2p13.2) que codifica para la proteína disferlina, implicada en la reparación de la membrana del sarcolema en el músculo estriado. Este subtipo de distrofia muscular de cinturas, que tiene su inicio en la adolescencia tardía, muestra una preferencia por el involucro de grupos musculares específicos y de forma asimétrica. De este modo, se desarrolla una debilidad muscular progresiva que puede desencadenar, en últimas instancias, en complicaciones cardio-respiratorias. En este trabajo presentamos un caso de disferlinopatía en un paciente descrito como heterocigoto compuesto (con dos variantes en el gen *DYSF*). El diagnóstico molecular fue obtenido por medio de secuenciación de nueva generación (NGS, por sus siglas en inglés), y se completó el abordaje con análisis de segregación en familiares de primer grado. Las variantes identificadas de NM_001130987.2 (*DYSF*) fueron c.2779del y c.4253G>A. En las disferlinopatías, a menudo desafiantes por la similitud con otras patologías neuromusculares, el empleo de paneles de NGS es parte clave del diagnóstico. La presentación de este caso de disferlinopatía busca subrayar la importancia del diagnóstico molecular en las distrofias musculares, así como la información crucial que provee el análisis de segregación para el asesoramiento genético y determinación de los riesgos de recurrencia.

Palabras clave: Disferlinopatía; Distrofia muscular; Heterocigoto compuesto; Reporte de caso; Secuenciación de nueva generación (NGS); Segregación.



Departamento de
Biología Molecular y
Genómica CUCS/UDG



Introducción

Las disferlinopatías comprenden un subtipo de distrofia muscular de la cintura escapular y pélvica causadas primordialmente por alteraciones en el gen *DYSF* (2p13.2). Este codifica la proteína disferlina, involucrada en las funciones de tráfico, fusión y reparación de las membranas sarcolemnales del músculo estriado [1,2]. La enfermedad aparece en la adolescencia tardía y su progresión es lenta [3]. Por su naturaleza proximal y debilitante, la distrofia es evidente inicialmente en la cintura escapular, hasta extenderse

Abstract

Dysferlinopathies are a group of diseases that are linked to alterations in the *DYSF* gene (2p13.2) that codes for the dysferlin protein, involved in the repair of the sarcolemmal membrane in striated muscle. This subtype of limb-girdle muscular dystrophy, which has its onset in late adolescence, shows a preference for the involvement of specific muscle groups in an asymmetric manner. Thus, progressive muscle weakness develops which can ultimately lead to cardio-respiratory complications. In this paper we present a case of dysferlinopathy in a patient described as compound heterozygous (with two variants in the *DYSF* gene). Molecular diagnosis was obtained by next-generation sequencing (NGS), and the approach was completed with segregation analysis in first-degree relatives. The identified variants of NM_001130987.2 (*DYSF*) were c.2779del and c.4253G>A. In dysferlinopathies, often challenging because of similarity to other neuromuscular pathologies, the use of NGS panels is a key part of the diagnosis. The presentation of this case of dysferlinopathy seeks to highlight the importance of molecular diagnosis in muscular dystrophies, as well as the crucial information that segregation analysis provides for genetic counseling and determination of recurrence risks.

Keywords: Case report, Compound heterozygous; Dysferlinopathy; Muscular dystrophy; Next-generation sequencing; Segregation.

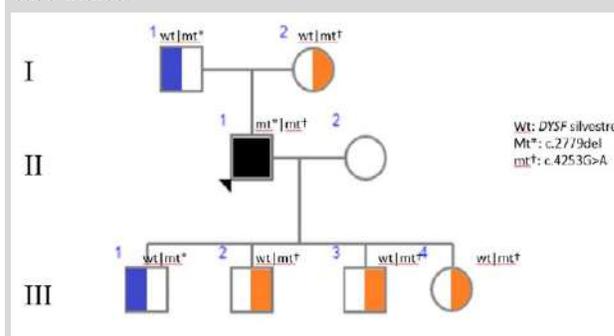
con afectación asimétrica a los músculos iliopsoas, cuádriceps e isquiotibiales; eventualmente, la evolución de la enfermedad obliga al uso de auxiliares para la movilización. Dentro de las complicaciones severas de las disferlinopatías están los problemas cardio-respiratorios.

Reporte de caso

Se presenta el caso de un masculino de 47 años con antecedente de desarrollo psicomotor normal, que fue referido por enfermedad neuromuscular inespecífica. A través de la anamnesis se informó que a los 18 años inició con pies en garra, tropiezos, dificultad para deambulación y caídas. Posteriormente, se hizo evidencia de hipertrofia de gastrocnemios y debilidad ascendente con involucro de los miembros torácicos. A los 35 años, se corroboró la pérdida total de fuerza en miembros pélvicos, con atrofia muscular. Actualmente, el paciente cursa con fuerza disminuida en miembros torácicos, reflejos patelares disminuidos, con bipedestación y marcha ausentes. Se reportan los siguientes resultados paraclínicos: creatinfosfoquinasa (CPK) de 75 mg/dl; aldolasa de 7U/L; electrocardiograma (ECG) normal; y radiografía de columna con cifo-escoliosis moderada. A partir de la secuenciación de nueva generación (NGS, por sus siglas en inglés) se detectaron dos variantes patogénicas en el gen NM_001130987.2 (*DYSF*): c.2779del y c.4253G>A. La primera de estas implica una delección del nucleótido 2,779 en la cadena codificante, y la

segunda variante una transición entre purinas en la posición 4,253 en la cadena codificante. El análisis de segregación evidenció padres e hijos portadores de alguna de estas dos variantes (Figura 1).

Figura 1. Pedigrí del propósito mostrando las variantes identificadas con la secuenciación de nueva generación. El análisis de segregación evidenció que las variantes provenían de cada uno de los padres. Los hijos son heterocigotos obligados al recibir uno de los 2 alelos del caso índice.

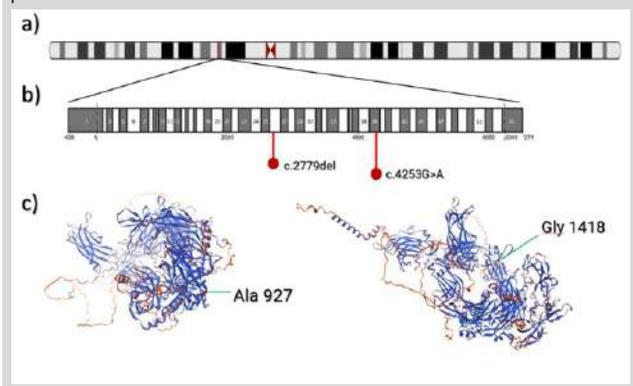


Conclusión

Las alteraciones en el gen *DYSF* causan formas infrecuentes (18.4%) de distrofia muscular de cinturas (escapular y pélvica) y extremidades [1,2,4]. Por su baja incidencia y el desarrollo insidioso de sus manifestaciones, además de sus múltiples diferenciales, como la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth, síndromes miasténicos, o atrofia muscular espinal, esta distrofia representa un diagnóstico desafiante [1]. Por ello, el empleo de paneles de NGS dirigidos a genes asociados a enfermedades neuromusculares facilita la identificación del

genotipo responsable del cuadro clínico (Figura 2) [1].

Figura 2. a) Localización cromosómica del gen *DYSF* [2p13.2]. b) Representación esquemática de los exones que componen a *DYSF* junto a la localización de las variantes patogénicas encontradas por secuenciación de nueva generación. c) Modelo 3D de la disferlina que muestra los sitios en los que la secuencia de aminoácidos se ve afectada: p.Ala927Leufs*21 para la variante c.2779del y p.Gly1418Asp para la variante c.4253G>A.



Aparte de tratarse de un padecimiento poco frecuente, cabe destacar el patrón de herencia de la mutación en este paciente como un hallazgo que ha llevado a los autores a presentar este reporte de caso. Al tratarse de una enfermedad autosómico-recesiva, la mayoría de los casos de disferlinopatías se deben a variantes homocigotas, ya sea por consanguinidad o isodisomía uniparental; en raras ocasiones, como en este paciente, se encuentran heterocigotos compuestos. Esto quiere decir que el paciente presenta en el mismo locus (gen *DYSF*) dos mutaciones distintas, una en cada cromosoma.

Con este reporte, es posible apreciar que el análisis de segregación en familiares realizado posteriormente al diagnóstico molecular del caso índice proporciona información crítica para otorgar asesoramiento genético a los portadores identificados. De esta manera, se permite delinear claramente el riesgo de recurrencia [1].

Consideraciones éticas/Consentimiento informado

Los autores declaramos que obtuvimos el consentimiento informado del paciente para el uso de sus datos para fines académicos y de investigación.

Agradecimientos

A nuestro paciente y sus familiares quienes hicieron posible este trabajo.

Conflicto de intereses/Financiamiento

Los autores declaran no tener conflicto de intereses ni fuentes de financiación externas.

Referencias bibliográficas

1. Aoki M, Takahashi T. Dysferlinopathy. 2004 Feb 5 [Updated 2021 May 27]. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2023. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1303/>
2. Nishino I, Ozawa E. Muscular dystrophies. *Curr Opin Neurol.* 2002 Oct;15(5):539-44. doi: 10.1097/00019052-200210000-00004. PMID: 12351997.
3. Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM®. Johns Hopkins University, Baltimore, MD. MIM Number: {#253601}; Last edited: {09/25/2018}: <https://www.omim.org/entry/253601?search=limb-girdle%20muscular%20dystrophy%20type%202B&highlight=%22limb%20girdle%22%202b%20dystrophy%20limb-girdle%20muscular%20type>
4. Wicklund MP, Kissel JT. The limb-girdle muscular dystrophies. *Neurol Clin.* 2014 Aug;32(3):729-49, ix. doi: 10.1016/j.ncl.2014.04.005. PMID: 25037088.



Evaluación de la tasa de cesáreas mediante la clasificación de Robson: Estudio transversal en el Nuevo Hospital Civil de Guadalajara "Dr. Juan I. Menchaca"

Assessment of the cesarean section rate through the Robson classification: A cross-sectional study at the New Civil Hospital of Guadalajara "Dr. Juan I. Menchaca"

Editado por:

Jennifer Haydeé Yañez-Salazar.
Departamento de Biología Molecular y Genómica del Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara, México.

Catherine Lizette Castillo-Duarte^{1,2*}, Maharta Estefania Olivares-Márquez^{1,4}, América Aime Corona-Gutiérrez^{1,2,3}, Mireya Robledo-Aceves^{1,3}, Eva Elizabet Camarena-Pulido^{1,2,3}
Luis Javier López-Aceves^{1,2}

¹Servicio de Obstetricia, Nuevo Hospital Civil de Guadalajara "Dr. Juan I. Menchaca", Guadalajara, México. ²Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara, Guadalajara, México. ³Grupo Multidisciplinario de Investigación Clínica, Nuevo Hospital Civil de Guadalajara "Dr. Juan I. Menchaca", Guadalajara, México. ⁴Universidad LAMAR, Guadalajara, México.

Cartel presentado en la XXXIV Semana de Investigación Científica, celebrada en el Centro Universitario de Ciencias de la Salud en octubre 2023.

*Correspondencia

Catherine Lizette Castillo-Duarte.
Correo:
catherine.castillo7844@alumnos.udg.mx

Recibido: 7 de diciembre, 2023

Aceptado: 29 de enero, 2024

Publicado: 31 de enero, 2024

Cómo citar este artículo:

Castillo-Duarte CL, Olivares-Márquez ME, Corona-Gutiérrez AA, Camarena-Pulido EE, López-Aceves LJ. Evaluación de la tasa de cesáreas mediante la clasificación de Robson: Estudio transversal en el Nuevo Hospital Civil de Guadalajara "Dr. Juan I. Menchaca". Ósmosis Revista Médica Estudiantil. 2024;(3):13-18.

Resumen

Introducción: La cesárea puede prevenir la morbimortalidad materna y fetal. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), se considera que la tasa ideal de cesáreas es entre 10 y el 15%. La clasificación de Robson es un sistema que categoriza las indicaciones de cesárea de forma prospectiva; determinando que grupos mujeres contribuyen más al total de cesáreas en la población estudiada. **Objetivo general:** Determinar la tasa de cesáreas y la contribución de cada grupo de la clasificación de Robson a la misma. **Material y métodos:** Estudio transversal de pacientes obstétricas con más de 22 semanas de gestación que finalizaron su embarazo en el periodo de enero a marzo del 2023 en el Nuevo Hospital Civil de Guadalajara Dr. Juan I. Menchaca (NHCG). **Resultados:** En el periodo de enero a marzo del 2023 se atendieron 1,176 nacimientos, de los cuales el 51% (598) fueron por cesárea. Las indicaciones de cesárea fueron maternas 47% (285), fetales 25% (151) y causas mixtas 27% (162). La causa materna más frecuente fue el antecedente de cicatriz uterina (33%, 195). Los grupos de Robson que aportaron mayor número de cesáreas fueron el grupo 10 (19%), 5a (17%), 5b (16%) y 1 (15%). **Conclusión:** La tasa de cesárea en el NHCG es mucho mayor a la recomendada por la OMS. La cicatriz uterina previa y la preeclampsia son las indicaciones más frecuentes. Un 25% de las cesáreas realizadas fueron por indicaciones relativas, por lo que hay posibilidad de implementar estrategias para disminuir la frecuencia de operación cesárea.

Palabras clave: Cesárea; Clasificación de Robson; Indicaciones; Mujer embarazada.

Introducción

Carreño y colaboradores [4] definen a la cesárea como una intervención quirúrgica que consiste en la extracción del feto y sus anexos ovulares por vía abdominal, cuando existen indicaciones médicas para su realización, se pueden prevenir de manera considerable la morbimortalidad tanto en mujeres como en el feto.

La OMS[2] declara en 1985 que la tasa ideal de cesáreas debe estar entre el 10 y el 15%, reportando que en las poblaciones con una tasa que supera el porcentaje señalado, no existe una disminución de la mortalidad materna y neonatal.

Con el paso de los años, y en mayor medida en la última década, la tasa de las cesáreas ha ido en aumento, principalmente en países desarrollados. De acuerdo a la revista de Ginecología y Obstetricia de México (GOM) y la OMS [1], los nacimientos por vía cesárea representan un 21.1% de todos los nacimientos, y considerando la tendencia al aumento se espera que esta cifra continúe en ascenso hasta llegar a un 29% para el 2030, sin embargo estudios recientes, reportan una tasa del 52% en Latinoamérica y en México alcanzó el 46% en el año 2021.



La propiedad intelectual de este artículo le pertenece a los autores. "Ósmosis Revista Médica Estudiantil" es una revista de libre acceso y se rige completamente bajo el criterio legal de *Creative Commons* en su licencia Atribución-No Comercial-Sin Derivadas 4.0 Internacional ([CC BY-NC-ND 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)).

Abstract

Introduction: Cesarean section can prevent maternal and fetal morbidity and mortality. According to the World Health Organization (WHO), the ideal cesarean section rate is considered to be between 10 and 15%. The Robson classification is a system that categorizes the indications for cesarean section prospectively; determining which groups of women contribute most to the total number of cesarean sections in the population studied. **General objective:** To determine the cesarean section rate and the contribution of each group of the Robson classification to it. **Methods:** Cross-sectional study of obstetric patients with more than 22 weeks of gestation who terminated their pregnancy in the period from January to March 2023 at the Nuevo Hospital Civil de Guadalajara Dr. Juan I. Menchaca (NHCG). **Results:** From January to March 2023, 1,176 births were attended, of which 51% (598) were by cesarean section. The indications for cesarean section were maternal 47% (285), fetal 25% (151) and mixed causes 27% (162). The most frequent maternal cause was a history of uterine scar (33%, 195). The Robson groups that contributed the highest number of cesarean sections were group 10 (19%), 5a (17%), 5b (16%) and 1 (15%). **Conclusion:** The rate of cesarean section in the NHCG is much higher than recommended by WHO. Previous uterine scar and preeclampsia are the most frequent indications. The 25% of the cesarean sections performed were for relative indications, so there is a possibility of implementing strategies to reduce the frequency of cesarean sections.

Keywords: Cesarean section; Indications; Pregnant woman; Robson classification.

Este aumento considerable ha sido influenciado en gran medida por las preferencias médico-paciente, provocando debate en temas respecto a elegir o no un parto por cesárea en ausencia de indicación médica, si éste condiciona un aumento de los riesgos potenciales para el binomio, y sobre las implicaciones relacionadas a la medicación y uso excesivo de los recursos [3].

Debido a que este tema representa un motivo de preocupación en la salud pública, la OMS propone utilizar un sistema de clasificación para el seguimiento y la comparación de las tasas de cesárea aplicable a las instituciones de salud. Uno de estos sistemas de categorización es la "Clasificación de Robson", sistema propuesto por el Dr. Michael Robson en 2001, y publicado en un manual de aplicación en el 2018 por la Organización Panamericana de la Salud (OPS). Esta clasificación cataloga a las mujeres embarazadas en 10 grupos, que se determinan de forma prospectiva, y son mutuamente exclusivos, totalmente inclusivos y clínicamente relevantes, lo que permite analizar la información recabada de los establecimientos de salud, de una manera estandarizada y uniforme con el objetivo de identificar los grupos de mujeres en los que se pueden implementar estrategias en salud.

Descripción de la clasificación de Robson

La clasificación de Robson utiliza las siguientes variables obstétricas: número de partos, cesárea previa, inicio del trabajo de parto, número

de fetos, edad gestacional y situación/presentación del feto para clasificar a toda mujer obstétrica en un solo grupo. Esta información se obtiene de manera sistemática al momento que la paciente obstétrica acude a los servicios de salud al momento del ingreso para la atención del nacimiento y forman parte de su historia clínica.

En el Cuadro 1 se enlistan los 10 grupos con sus respectivos subgrupos que conforman la clasificación de Robson [5]. El objetivo de las subdivisiones de los grupos 2, 4 y 5 es aumentar la homogeneidad de los grupos al estratificar a las mujeres según ciertas características de interés.

La tasa de cesáreas toma relevancia como un indicador de calidad en los servicios obstétricos de las instituciones, por lo que utilizando esta clasificación que es sencilla, sólida, reproducible, clínicamente pertinente y prospectiva, se puede lograr identificar de forma precisa a los grupos de mujeres que tienen características que las hace más o menos propensas a tener una intervención quirúrgica para la interrupción de su embarazo. Conociendo el grupo de mujeres embarazadas contribuyen más al total de cesáreas se pueden realizar análisis detallados para normar conductas y realizar intervenciones para reducir la tasa de cesáreas no indicadas o necesarias.

Métodos

Estudio transversal de pacientes obstétricas con más de 22 semanas de gestación que finalizaron su embarazo en el periodo de enero a

Cuadro 1. Clasificación de Robson

Grupo	Población Obstétrica	
1	Mujeres nulíparas con un embarazo único con presentación cefálica, de ≥ 37 semanas de gestación y en trabajo de parto espontáneo	
2	2a	Parto inducido
	2b	Cesárea programada (previa al trabajo de parto)
3	Mujeres multiparas sin una cesárea previa, con un embarazo único con presentación cefálica, de ≥ 37 semanas de gestación y en trabajo de parto espontáneo	
4	4a	Parto inducido
	4b	Cesárea programada (previa al trabajo de parto)
5	5a	Con una cesárea previa
	5b	Con dos o más cesáreas previas
6	Todas las mujeres nulíparas con un embarazo único con presentación de nalgas	
7	Todas las mujeres multiparas con un embarazo único con presentación de nalgas, incluidas las que han tenido una o varias cesáreas previas	
8	Todas las mujeres con embarazos múltiples, incluidas las que han tenido una o varias cesáreas previas	
9	Todas las mujeres con un embarazo único con una situación transversa u oblicua, incluidas las que han tenido una o varias cesáreas previas	
10	Todas las mujeres con un embarazo único con presentación cefálica, de < 37 semanas de gestación, incluidas las que han tenido una o varias cesáreas previas	

marzo del 2023 en el Nuevo Hospital Civil de Guadalajara “Dr. Juan I. Menchaca” (NHCG). La recolección de datos se realizó de forma retrospectiva obtenida de una base de datos generada con la información incluida en las historias clínicas de la muestra seleccionada.

En el periodo señalado en servicio de Tococirugía del NHCG realizó un total de 1354 procedimientos obstétricos en los que se incluyen parto vaginal, parto vía abdominal, legrado uterino instrumentado, aspiración manual endouterina, revisión instrumentada de cavidad y laparotomía exploradora.

Los criterios de inclusión aplicados fueron: pacientes femeninas con registro hospitalario activo, expediente completo, embarazo actual de más de 22 semanas de gestación y finalización del embarazo en el NHCG en el periodo de enero a marzo del 2023.

Los criterios de exclusión aplicados fueron: Pacientes femeninas con expedientes incompletos, con embarazo actual menor a las 22 semanas de gestación o terminación del embarazo fuera del periodo de estudio establecido y procedimiento ginecológico/obstétrico diferente a parto vaginal o cesárea.

Teniendo en cuenta los criterios de inclusión y exclusión se obtuvo una muestra de 1176 pacientes, y se recabó información en una base de datos en la cual se incluyeron las características obstétricas de mayor relevancia: edad de la paciente, número de gestaciones, presentación, edad gestacional, vía de terminación del embarazo y complicaciones materno fetales presentadas.

La variable independiente del estudio fue embarazo de más de 22 semanas de gestación y las variables dependientes fue la vía de terminación del embarazo: parto vaginal o cesárea.

La interpretación de los datos se elaboró en un informe tabular con la clasificación de Robson, en donde se clasificó a las pacientes en 10 grupos, mutuamente excluyentes. En dicho informe se calculó la relación entre los grupos con respecto al total de la población atendida para obtener el tamaño relativo de cada uno de los grupos. Posteriormente se calculó la proporción específica de cesáreas realizadas dentro de cada grupo y el porcentaje en el cual contribuyeron al porcentaje general de cesárea.

Resultados

En el periodo de enero a marzo del año 2023, se atendieron 1176 nacimientos, de los cuales el 51% (598) fueron por cesárea. El promedio de edad de las mujeres fue de 24 años (DE ± 7). El 34% de las pacientes (400) se encontraron en los extremos de la edad reproductiva siendo un 27% menores de 20 años y un 7% mayores de 35 años.

La indicación para interrumpir el embarazo vía abdominal por causas maternas representó el 47% (285), 25% (151) por causas fetales y 27%(162) por causas mixtas. Siendo la causa materna más frecuente la cicatriz uterina previa que representa el 33% (195) de todas las cesáreas realizadas. En el Cuadro 2 se presentan las principales indicaciones de cesárea reportadas y en el Cuadro 3 se presenta el informe tabular de la Clasificación de Robson con los resultados obtenidos.

Durante el análisis de los datos, algunas de las pacientes que formaron parte de la muestra, tenían más de una indicación de cesárea, por lo que para la interpretación de la información, se decidió considerar aquella indicación relativa con mayor relevancia o la indicación absoluta.

Como parte de los resultados obtenidos, la patología materna representa una de las principales indicaciones de cesárea, siendo en su mayoría la preeclampsia grave, que representa el 70% de las

Cuadro 2. Indicaciones de cesáreas. NHCG, Guadalajara, 2023.

	Indicación	Del total de cesáreas % (n)
Maternas 48% (285)	Cicatriz uterina previa	33% (195)
	Patología materna (70% preeclampsia grave)	15% (90)
Fetales 25% (151)	Presentación anómala	6.7% (40)
	Peso grande para edad gestacional (macrosomía)	4.8% (29)
	Estado fetal no tranquilizante	3.5% (21)
	Malformaciones fetales	3.5% (21)
	Restricción del crecimiento intrauterino	3.3% (20)
	Prematuridad	2.5% (15)
	Óbito fetal	0.7% (5)
Mixtas 27% (162)	No progresión del trabajo de parto	8.2% (49)
	Alteración de líquido amniótico	5.7% (34)
	Desproporción céfalo-pélvica	4.5% (27)
	Gestación múltiple	4% (24)
	Patología placentaria	4.6% (28)

NHCG: Nuevo Hospital Civil de Guadalajara "Dr. Juan I. Menchaca".

enfermedades maternas, la cual a pesar de no considerarse como una indicación absoluta de cesárea, en el caso de las pacientes, se decidió la interrupción del embarazo vía abdominal por beneficio materno fetal. Las indicaciones fetales y mixtas obtuvieron un porcentaje similar, y juntas representan poco más de la mitad de todas las cesáreas realizadas en dicho intervalo de tiempo.

La indicación relacionada al estado fetal más relevante fue la presentación anómala, que se consideró como una indicaciones absoluta de intervención quirúrgica.

Se denominó indicación de cesárea mixta aquella que involucra tanto a la mujer obstétrica, feto y anexos (líquidos y placenta). Siendo en mayor proporción por no progresión del trabajo de parto en donde se incluyen a las pacientes que tuvieron falla a una prueba de trabajo de parto, con cese del descenso fetal o datos de estado fetal no tranquilizante, concluyendo en una cesárea de emergencia. Dentro de las alteraciones de líquido amniótico se incluyen polihidramnios y anhidramnios, siendo en un 80% (n = 27) por oligohidramnios/anhidramnios secundario a ruptura prematura de membranas. Las patologías placentarias que se consideraron indicación de cesárea son desprendimiento prematuro de placenta normoinsera (n=15), placenta previa (n=10) y datos de acretismo placentario (n=3)

La toma de decisión de realizar la interrupción del embarazo vía abdominal se tomó considerando el estado materno fetal y si su

Cuadro 3. Informe tabular de la clasificación de Robson. NHCG, Guadalajara, 2023.

Grupo	Cesáreas en el grupo/ mujeres del grupo	Tamaño del grupo (%)	Tasa de cesárea del grupo (%)	Contribución absoluta del grupo a la tasa global de cesáreas (%)	Contribución relativa del grupo a la tasa global de cesáreas
1	93/288	24%	32%	7.9%	16%
2a	11/12	1.1%	92%	0.94%	1.9%
2b	59/60	5.1%	98%	5.0%	9.8%
3	28/272	23%	10%	2.4%	4.6%
4a	14/15	1.3%	93%	1.2%	2.3%
4b	12/12	1.1%	100%	1.02%	2.0%
5a	103/166	14%	62%	8.8%	17%
5b	99/99	8.5%	100%	8.3%	16%
6	16/16	1.4%	100%	1.4%	2.7%
7	16/16	1.4%	100%	1.4%	2.7%
8	28/28	2.4%	100%	2.4%	4.7%
9	8/8	0.7%	100%	0.7%	1.3%
10	112/184	16%	61%	9.5%	19%
Total	598	100%		51%	
	total de cesáreas			Tasa global de cesáreas	100%

NHCG: Nuevo Hospital Civil de Guadalajara "Dr. Juan I. Menchaca".

Tamaño del grupo(%)= n de mujeres del grupo/ N total de mujeres que dan a luz en el hospital x 100

Tasa de cesárea del grupo(%)= n de cesáreas del grupo/ N total del grupo x 100

Contribución absoluta (%)= n de cesáreas del grupo/N total de mujeres que dan a luz en el hospital x 100

Contribución relativa(%)= n de cesáreas del grupo/ N total cesáreas del hospital x 100

condición se encontraba comprometida, requiriendo así la interrupción inmediata o mediata.

Discusión

Siguiendo las directrices propuestas por Robson en la evaluación de las tasas de cesárea, se propone que la tasa de cesárea en el grupo 1 sea menor al 10%. En los resultados se reporta una tasa de cesárea del 32%, influenciada por el número elevado de mujeres con patologías maternas (preeclampsia y diabetes principalmente), en las cuales como parte de su manejo se realiza la interrupción del embarazo vía abdominal.

En el caso del grupo 4a, en el que forman parte las mujeres multíparas sin cesárea previa, se obtuvo una tasa elevada de cesáreas correspondiente al 93%, lo cual puede indicar un bajo éxito en la inducción o una elección deficiente de las pacientes en las cuales se decide la inducción del trabajo de parto. Tasas de un 50-60% en el grupo 5a se consideran apropiadas siempre que los resultados maternos y perinatales sean favorables, siendo del 62% la tasa obtenida en dicho grupo, una de las causas de esta tasa podría ser el uso de cesáreas programadas en todas las mujeres con 1

cicatriz uterina previa, sin intentar un parto vaginal.

La tasa de cesárea en el grupo 10 en la mayor parte de las poblaciones suele ser alrededor del 30%, en el estudio se obtuvo una tasa del 61% de cesáreas, pero representa el 18% de todas las cesáreas realizadas, siendo el porcentaje más alto de los grupos por individual, la cual se debe a que el NHCG una alta cifra de pacientes con embarazos de alto riesgo que requieren de interrupción del embarazo antes del término.

Los grupos 5b, 6, 7, 8 y 9, tuvieron una tasa de cesárea del 100%. Lo cual es un resultado esperado, al tratarse de condiciones en las cuales por lo general la interrupción del embarazo se realiza por vía abdominal, dando un acumulado del 28% del total de las cesáreas realizadas.

Las áreas para mejorar y futuras líneas de investigación podrían ser enfocadas a comparar en los grupos problema detectados cuales son las principales complicaciones materno-fetales tempranas y tardías que se presentan, a diferencia de las complicaciones en parto vía vaginal.

Conclusiones

El uso de la escala de Robson representa un sistema que permite clasificar a la población obstétrica que es atendida en los servicios de salud en los distintos niveles del sector salud para la resolución del embarazo, de una estandarizada, confiable y fácilmente reproducible para poder comparar y realizar el análisis de las tasas de cesárea entre estos grupos, para posteriormente evaluar las estrategias o intervenciones dirigidas a optimizar el uso de la cesárea con el objetivo de reducir en menor medida la tasa de incidencia de cesáreas no indicadas en grupos específicos, y por lo tanto obtener mejores resultados maternos y perinatales.

La tasa de cesáreas en el periodo de enero a marzo del año 2023, en el NHCG fue del 51% (598) de un total de 1176 nacimientos atendidos en ese periodo. La indicación para interrumpir el embarazo vía abdominal por causas maternas representó el 47% (285), siendo la principal causa la cesárea iterativa (33% de todas las cesáreas realizadas).

Al examinar la contribución relativa de los grupos 1, 2a, 3 y 4b a la tasa global de cesárea supone un 25% del total de cesáreas realizadas, por lo que la atención debe centrarse en estos en grupos, si el objetivo es reducir la tasa global de cesáreas, se debe incidir sobre la indicación de cesárea en dichas mujeres, si se cuenta con

características favorables para un parto vía vaginal y se realiza dicho procedimiento, se está aumentando la tasa global de cesáreas en los siguientes embarazos de estas pacientes, ya que la causa más frecuente de terminación del embarazo vía abdominal es la existencia de una cicatriz uterina previa.

Los grupos que aportaron mayor número de cesáreas en el hospital fueron 10(19%), 5a(17%), 5b (16%) y 1(15%). A pesar de que los grupos 5b (cesárea iterativa), 6, 7 (feto pélvico), 8 (embarazo gemelar) y 9 (feto transversal/ oblicuo) tuvieron una tasa de cesárea del 100%, no representan un porcentaje alto del total de la población obstétrica, y se considera que tienen una indicación clara para la interrupción del embarazo vía abdominal, comparado con el resto de grupos en los cuales se pudieran realizar intervenciones para reducir la tasa de cesáreas con estrategias que refuercen la prevención de patologías maternas tales como la obesidad e hipertensión arterial durante el control prenatal.

Consideraciones éticas

El presente estudio se realizó a partir de historias clínicas y registros médicos, y se preservó la confidencialidad, anonimato y derechos de las mujeres participantes, considerándose una investigación sin riesgo. El total de las 1176 pacientes que formaron parte de la muestra del estudio firmaron consentimiento informado para la utilización de la siguiente información: edad, número de gestaciones, presentación fetal, edad gestacional, vía de terminación del embarazo y complicaciones materno fetales presentadas con fines de investigación y estadística del NHCG.

Conflicto de intereses

Los autores han declarado explícitamente que no existen conflictos de intereses en relación con este artículo.

Referencias bibliográficas

1. Ramírez-Flores DA, Ruiz-Cabrera IL, Moreno-López RJ, López-de-Silanes A, Fuentes-Astudillo ZR, Ayala-Yáñez R. Índice de Robson: riesgo de cesárea en un centro de primer nivel en México. *Ginecol Obstet Mex* [internet]. 2023 [consultado el 6 de diciembre de 2023]; 91 (8): 570-580. Disponible en: [https://ginecologiayobstetricia.org.mx/articulo/indice-de-robson-riesgo-de-cesarea-en-un-centro-de-primer-nivel-en-mexico#:~:text=En%20México%](https://ginecologiayobstetricia.org.mx/articulo/indice-de-robson-riesgo-de-cesarea-en-un-centro-de-primer-nivel-en-mexico#:~:text=En%20México%20)

- 2C%20esta%20tasa%20alcanzó,46%25%20en%
20el%20año%202021.
2. Tontus HO, Nebioglu S. Improving the Caesarean Decision by Robson Classification: A Population-Based Study by 5,323,500 Livebirth Data. *Ann Glob Health* [Internet]. 2020 [consultado el 6 de diciembre de 2023];86(1). Disponible en: <https://doi.org/10.5334/aogh.2615>
 3. Manny-Zitle AI, Tovar-Rodríguez JM. Incidencia de la operación cesárea según la clasificación de Robson en el Servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital Gral. Dr. Fernando Quiroz Gutiérrez del Instituto de Seguridad Social al Servicio de los Trabajadores del Estado. *Cirugía Cir* [Internet]. 11 de julio de 2019 [consultado el 6 de diciembre de 2023];86(3). Disponible en: <https://doi.org/10.24875/ciru.m18000044>
 4. Carreño B, Castillo V, Aichele D, Marshall M, Caceres D, Vesperinas G, Salinas H. Tasa de cesáreas según la clasificación de Robson: Análisis comparativo entre dos hospitales universitarios. *Rev Chil Obstet Ginecol* [Internet]. 2018 [consultado el 6 de diciembre de 2023];83(4):415-25. Disponible en: <https://doi.org/10.4067/s0717-75262018000400415>
 5. Organización Panamericana de la Salud. La clasificación de Robson: Manual de implementación [Internet]. [Washington D.C.]: 2018 [consultado el 6 de diciembre de 2023]. Disponible en: <https://doi.org/10.37774/9789275320303>



Evaluación del polimorfismo rs9594738 C>T de RANKL en pacientes con periodontitis apical crónica

Evaluation of the rs9594738 C>T polymorphism of RANKL in patients with chronic apical periodontitis

Editado por:
María Fernanda Barboza-Dávalos.
Departamento de Biología Molecular y
Genómica del Centro Universitario de
Ciencias de la Salud, Universidad de
Guadalajara, México.

Ramón Chávez-Mireles^{1*}, Claudia Azucena Palafox-Sánchez^{1,2,3}, Luis Gerardo Gascón-Guerra⁴, Alvaro Cruz-González^{2,4}, Diana Celeste Salazar-Camarena^{3,4*}

¹Doctorado en Ciencias Biomédicas, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara, Guadalajara, México. ²Instituto de Investigación en Ciencias Biomédicas (IICB), Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara, Guadalajara, México. ³Grupo de Inmunología Molecular, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara, Guadalajara, México. ⁴Especialidad en Endodoncia, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara, Guadalajara, México.

Cartel presentado en la
XXXIV Semana de Investigación
Científica, celebrada en el Centro
Universitario de Ciencias de la Salud en
octubre 2023.

***Correspondencia**
Ramón Chávez-Mireles. Correo:
ramon.chavez9890@alumnos.udg.mx
Diana Celeste Salazar-Camarena.
Correo:
celeste.salazar@academicos.udg.mx

Recibido: 6 de diciembre, 2023

Aceptado: 21 de diciembre, 2023

Publicado: 1 de enero, 2024

Cómo citar este artículo:
Chávez-Mireles R, Palafox-Sánchez CA,
Gascón-Guerra LG, Cruz-González A,
Salazar-Camarena DC. Evaluación del
polimorfismo rs9594738 C>T de
RANKL en pacientes con periodontitis
apical crónica. Ósmosis Revista Médica
Estudiantil. 2024;(3):19-24

Resumen

Introducción: La periodontitis apical crónica (PAC) es una inflamación que afecta los tejidos alrededor del diente, incluyendo el hueso alveolar y el ligamento periodontal. El ligando del receptor activador del factor nuclear kappa B (RANKL, por sus siglas en inglés), producido por osteoclastos y células T activadas, está implicado en la resorción ósea característica de la PAC. El polimorfismo de nucleótido único (SNP, por sus siglas en inglés) rs9594738 C>T puede tener un efecto sobre la expresión de RANKL, pero la asociación entre la variante polimórfica en población del occidente de México y la susceptibilidad de la enfermedad continúa siendo desconocida. **Objetivo general:** Evaluar la asociación de la variante polimórfica rs9594738 C>T de RANKL con las frecuencias genotípicas y alélicas en pacientes con PAC. **Metodología:** Se incluyeron 151 pacientes con PAC y 148 sujetos clínicamente sanos (CCS); la variante rs9594738 del gen *TNFSF11* (RANKL) se determinó por medio de sondas TaqMan con la técnica de reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa (qPCR, por sus siglas en inglés) (Cat. 4351379, *Applied Biosystems*) a partir de ADN genómico; se calcularon las frecuencias genotípicas y alélicas, el equilibrio de Hardy-Weinberg (EHW), las razones de probabilidad, y los intervalos de confianza (IC) del 95%; el nivel de significancia estadístico fue de un alfa del 5% ($p < 0.05$). **Resultados:** Según el EHW, la población de CCS se encuentra en equilibrio. El genotipo polimórfico (TT) fue el más prevalente en el grupo de PAC, sin significancia estadística. No hubo diferencias significativas entre la distribución genotípica y alélica para ambos grupos. **Conclusiones:** La variante polimórfica rs9594738 para RANKL no es un marcador genético de susceptibilidad en pacientes con PAC pertenecientes al occidente de México.

Palabras clave: Periodontitis apical crónica (PAC); RANKL; rs9594738.

Introducción

La periodontitis apical (PA) es una enfermedad inflamatoria crónica de origen infeccioso que afecta los tejidos de soporte dental, tales como el hueso alveolar, cemento radicular y ligamento periodontal. La PA se presenta aproximadamente en el 40% de los adultos a nivel mundial y su prevalencia aumenta con la edad del paciente [1,2]. En esta enfermedad, la respuesta inmunitaria del hospedero ante la acumulación de bacterias en el tejido, como *Porphyromonas gingivalis* o *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, suele presentarse de forma aguda o crónica [3]. Mientras que en el periodo asintomático la evaluación de la PA principalmente se basa en exámenes radiográficos, la sintomatología orienta al diagnóstico conforme el dolor se incrementa y se forman



La propiedad intelectual de este artículo le pertenece a los autores. "Ósmosis Revista Médica Estudiantil" es una revista de libre acceso y se rige completamente bajo el criterio legal de *Creative Commons* en su licencia Atribución-No Comercial-Sin Derivadas 4.0 Internacional ([CC BY-NC-ND 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)).

Abstract

Introduction: Chronic apical periodontitis (CAP) is an inflammation affecting the tissues surrounding the tooth, including the alveolar bone and the periodontal ligament. The receptor activator of nuclear factor kappa B ligand (RANKL), produced by osteoclasts and activated T cells, is implicated in the characteristic bone resorption observed in CAP. The single nucleotide polymorphism (SNP) rs9594738 C>T may influence RANKL expression, but the association between this polymorphic variant in the population of Western Mexico and disease susceptibility remains unknown. **Overall Objective:** To evaluate the association of the polymorphic variant rs9594738 C>T in RANKL with genotypic and allelic frequencies in patients with CAP. **Methodology:** A total of 151 patients with CAP and 148 clinically healthy subjects (CHS) were included. The rs9594738 variant of the *TNFSF11* gene (RANKL) was determined using TaqMan probes with quantitative polymerase chain reaction (qPCR) technique (Cat. 4351379, Applied Biosystems) from genomic DNA. Genotypic and allelic frequencies, Hardy-Weinberg equilibrium (HWE), odds ratios (OR), and 95% confidence intervals (CI) were calculated. The statistical significance level was set at an alpha of 5% ($p < 0.05$). **Results:** According to HWE, the CHS population is in equilibrium. The polymorphic genotype (TT) was the most prevalent in the CAP group, without statistical significance. There were no significant differences in genotypic and allelic distribution between both groups. **Conclusions:** The polymorphic variant rs9594738 for RANKL is not a genetic marker of susceptibility in patients with CAP from Western Mexico.

Keywords: Chronic apical periodontitis (CAP); RANKL; rs9594738.

abscesos en los sitios afectados por caries o enfermedad periodontal [4].

Existe evidencia de que la bacteriemia e inflamación sistémica de bajo grado asociadas con la PA pueden afectar negativamente a la salud en general. En pacientes que padecen PA se ha reportado un riesgo incrementado de enfermedad cardiovascular, aterosclerosis, y diabetes mellitus (DM). Por otro lado, pacientes con trastornos autoinmunes, como en colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, artritis reumatoide y psoriasis, muestran una mayor prevalencia de PA y peor pronóstico postratamiento debido a la respuesta inmune desregulada propia de su padecimiento de base [5].

La PA crónica (PAC) es una de las secuelas de la infección primaria del conducto radicular, la cual se promueve por un proceso de inflamación persistente en el tejido periapical que, en consecuencia, incrementa la resorción ósea y la formación de lesiones en el sitio de la infección [5]. Las lesiones presentadas en este padecimiento se deben, en esencia, a los procesos de formación y resorción ósea, llevados a cabo por los osteoblastos y osteoclastos, respectivamente; mismos que son dependientes del receptor activador para el factor nuclear kappa-B (RANK) y su ligando (RANKL, por sus siglas en inglés). También se enlistan otros factores propiciantes, como las interacciones bacterianas patógenas, la actividad proliferativa de células epiteliales y una respuesta inmunitaria

impulsada por citocinas, quimiocinas, y la polarización de células Th1 y Th17 [6,7]. En la PA, se ha asociado la expresión de RANKL por parte de osteoblastos, monocitos, células dendríticas, fibroblastos, células endoteliales y epiteliales, y de linfocitos T activados, con la destrucción ósea característica de este trastorno inflamatorio [1,6,7].

El descubrimiento del RANKL ha sido clave para entender cómo esta citocina induce directamente la osteoclastogénesis, proponiéndose así una explicación más clara del mecanismo para la resorción ósea alveolar en la periodontitis y de procesos homeostáticos (supervivencia y activación de osteoclastos) [8]. RANKL es un polipéptido de 314 aminoácidos que se encuentra codificado por el gen *TNFSF11*, miembro de la familia del factor de necrosis tumoral (TNF, por sus siglas en inglés), y se expresa en forma de proteína unida a la membrana o en forma secretada. Es el regulador maestro de la diferenciación de los osteoclastos y desempeña un papel importante en la resorción ósea periodontal [9,10]. La unión de RANK con su ligando puede transmitir una señal en forma bidireccional que logra activar a los osteoclastos y a los osteoblastos por medio de una cascada de señalización de los receptores asociados al TNF, como lo son el NF- κ B y la proteína c-Fos [10,11]. Debido a que en pacientes con PA y PAC está reportada una alta expresión de RANKL en tejido, diversos estudios se han enfocado en dilucidar el papel de la resorción ósea mediada

por RANKL, así como su intervención en la promoción de supervivencia y activación de los osteoclastos [10–12].

Como toda enfermedad que conlleva un involucro de tipo inflamatorio, la presencia de factores genéticos puede afectar la respuesta que presenta el hospedero. Visto de esta manera, varios estudios epidemiológicos genéticos han logrado demostrar la asociación de ciertos genes con la patogénesis de la PA [13]. Aquí, el enfoque principal han sido los polimorfismos de un solo nucleótido (SNP, por sus siglas en inglés), que se definen como la variación en la posición de una base nitrogenada única en la secuencia de ADN que afecta a más del 1% de la población. Los SNP pueden conllevar un efecto en la regulación de la proteína, la actividad de esta o en su producción [14]. Por ello, pueden fungir como biomarcadores genéticos, típicamente para detectar susceptibilidad genética ante una cierta enfermedad [14].

La importancia de los polimorfismos radica en la información clave que aportan a la comprensión de una enfermedad, principalmente en cuanto a la predisposición genética resultante; si bien existen SNP en los genes que codifican para RANKL que confieren un cierto grado de protección o algún tipo de efecto en la transcripción o expresión de la proteína, otros se han asociado con una mayor incidencia de la PA [15,16]. De los diversos SNP para RANKL, la variante rs9594738 (C>T), ubicada en una región intrónica del cromosoma 13, se ha asociado con un riesgo disminuido de PA en presencia del alelo menor (T) [13,15,17]. En este sentido, un estudio llevado a cabo en población brasileña reportó que los sujetos portadores del alelo T de la variante rs9594738 tenían una menor probabilidad de padecer PA persistente [15]. Otros estudios han reportado que la expresión del alelo menor (T) en pacientes con osteoporosis se asocia de forma positiva con la densidad mineral ósea, es decir, que los portadores del alelo polimórfico presentan menor frecuencia de fracturas o resorción ósea [17–19]. Por otro lado, la variante rs9594738 con el genotipo TT se ha asociado con un incremento en la expresión de RANKL en fibroblastos de la unión periodontal [13,20]. De acuerdo con la evidencia, el genotipo homocigoto TT capaz de estar presente en la variante rs9594738 de RANKL podría, entonces, originar un proceso distrófico en el periodonto [20].

En México aún no se cuentan con estudios de

asociación genética entre la variante polimórfica y la susceptibilidad de la PAC, mucho menos en población del occidente de México. Por lo que continúa siendo un área de oportunidad para desarrollarse, en aras de encauzar los esfuerzos de la comunidad científica hacia el tratamiento personalizado de esta enfermedad bucal común.

Métodos

Se genotificaron a 151 pacientes con PAC y 148 controles clínicamente sanos (CCS), procedentes del occidente de México que acudieron al servicio de Endodoncia (posgrado) de las Clínicas Odontológicas Integrales de la Universidad de Guadalajara. La frecuencia del alelo menor (MAF, por sus siglas en inglés) reportada para población latinoamericana en la base de datos de *1000Genomes* (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs9594738>) es de 41.17%, y fue utilizada como referencia para esta investigación ya que este SNP no había sido estudiado en población mexicana.

La pureza y la concentración de las muestras de ADN genómico del biobanco se establecieron con una relación entre 1.7 y 2.0 (aceptable) de absorbancia 260/280 nm medida con espectrofotometría. La concentración final de las muestras resultó entre 2 y 20 ng/μL. Para la determinación del polimorfismo rs9594738 se emplearon sondas TaqMan (Cat. 4351379, *Applied Biosystems*) con la técnica de reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa (qPCR, por sus siglas en inglés). Se calcularon las frecuencias genotípicas y alélicas; el equilibrio de Hardy-Weinberg (EHW) se obtuvo mediante el *software* SNPStats [21] en los CCS; se hizo un análisis de distribución para comparar las frecuencias genotípicas y alélicas con la prueba Ji-cuadrada (X^2); y se estimó la medida de asociación de razón de momios (*Odds Ratio* [OR]). El nivel de significancia estadístico fue de un alfa del 5% ($p < 0.05$).

Resultados

De acuerdo con el análisis del EHW, los CCS se encuentran en equilibrio (Tabla 1). Lo que implica la ausencia de alteraciones alélicas y genotípicas a lo largo del tiempo en la población de estudio. La distribución de las frecuencias genotípicas y alélicas para la variante rs9594738 C>T de RANKL en población del occidente de México se muestra en la Tabla 2. Las frecuencias genotípicas y alélicas no

mostraron diferencias significativas entre el grupo de PAC y los CCS. Las frecuencias del genotipo TT (homocigoto polimórfico, 46.4%) en pacientes con PAC fue mayor que en los CCS (38.5%), mientras que el genotipo CT fue menor en los pacientes con PAC (38.4%) que en los CCS (45.3%). A pesar de no encontrar asociación del genotipo TT con PAC, resultaría importante evaluar en futuros estudios la expresión de RANKL en población mexicana con PAC por medio de ARN mensajero (ARNm). Esto en base a investigaciones como la de Küchler *et al*, quienes reportaron que el genotipo TT de la variante rs9594738 se relacionó con una mayor expresión de RANK, asociado a su vez con un proceso de resorción ósea acentuado [15].

En nuestro estudio, la frecuencia del alelo T

fue menor en pacientes con PAC (53.6%) en comparación con los CCS (61.5%), sin ser estadísticamente significativo; en contraste con un estudio de población brasileña, donde se reportó una asociación entre el alelo polimórfico con un menor riesgo de PA [15].

La frecuencia del alelo T en CCS y PAC resultó mayor que la reportada en el proyecto de *1000Genomes* para población de Los Ángeles (EUA) con ascendencia mexicana (T= 35.9%) y para la población latinoamericana (T= 41.17%); pero coincide con la reportada para población europea, en las que el alelo T es más frecuente (T= 56%) [13, 17]. Lo anterior puede explicarse debido a una mayor penetrancia del alelo T en la población de mestizos del occidente de México.

Tabla 1. Prueba de equilibrio de Hardy-Weinberg para la variante rs9594738 C>T de RANKL

Genotipo	Valores observados	Valores esperados	p
CC	24	22	0.6 ^a
CT	67	70	
TT	57	55	
Total	148	147	

OR: *odds ratio*; IC 95%: intervalo de confianza al 95%. ^aPrueba Ji-cuadrada.

Tabla 2. Frecuencias genotípicas y alélicas para la variante rs9594738 C>T de RANKL

Frecuencias genotípicas	PAC n (%)	CCS n (%)	OR	IC 95%	p
CC	23 (15.2%)	24 (16.2%)	---	1.00	0.37 ^a
CT	58 (38.4%)	67 (45.3%)	0.70	0.43 – 1.16	
TT	70 (46.4%)	57 (38.5%)	0.78	0.40 – 1.53	
Frecuencias alélicas					
C	70 (46.4%)	57 (38.5%)	---	1.00	0.17 ^a
T	81 (53.6%)	91 (61.5%)	0.72	0.46 – 1.15	

OR: *odds ratio*; IC 95%: intervalo de confianza al 95%. ^aPrueba Ji-cuadrada.

Conclusiones

El presente proyecto tuvo como objetivo evaluar la asociación de la variante polimórfica rs9594738 C>T en el gen de RANKL en pacientes con PAC. Los resultados del grupo de estudio (PAC)

y de los CCS no demostraron una asociación estadísticamente significativa entre el polimorfismo y la susceptibilidad de la enfermedad. En cuanto a los hallazgos citados previamente que sugieren una

importancia clínica del genotipo de la variante rs9594738 C>T en RANKL, ya sea homocigoto polimórfico (variante distrófica) o heterocigoto (variante protectora), el IC del 95% de la razón de momios obtenido para la presencia del alelo menor fue de 0.46 a 1.15 ($p=0.17$). Esto imposibilita establecer una asociación, directa o inversa, entre la frecuencia del alelo T y la incidencia de PAC. Por lo tanto, tomando como base este estudio, la variante polimórfica rs9594738 no puede ser considerada un marcador genético de susceptibilidad para pacientes con PAC del occidente de México.

Es debido señalar que una de las limitaciones principales del estudio fue el tamaño de muestra. Por lo que se recomienda considerar una (n) mayor para próximos estudios enfocados en esta línea de investigación.

Consideraciones éticas

El estudio se realizó de acuerdo con los lineamientos de la Declaración de Helsinki y fue aprobado por el Comité de Ética en Investigación, Investigación y Bioseguridad del Centro Universitario de Ciencias de la Salud (número de aprobación CI/01515).

Agradecimientos

Los autores agradecen a la Dra. Campos-Pérez Wendy Yareni y la Dra. Martínez-López Erika por las facilidades otorgadas para el uso del Espectrofotómetro ThermoScientific μ Drop Duo Plates, ubicado en el Instituto de Nutrigenética y Nutrigenómica Traslacional (INNUGET), Centro Universitario de Ciencias de la Salud.

Conflicto de intereses

Los autores han declarado explícitamente que no existen conflictos de intereses en relación con este artículo.

Financiamiento

Este proyecto fue financiado con el Programa de Apoyo a la Mejora en las Condiciones de Producción de los Miembros del SNI y SNCA-PROSNI 2023 otorgado a DCSC.

Referencias bibliográficas

- Figdor D. Apical periodontitis: A very prevalent problem. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2002;94(6):651–2.
- Morales-Ruiz P, Moreno-Barrera A, Ribas-Pérez D, Rodríguez-Menacho D, Flores-Fraile J, Gómez-Salgado J, et al. Periodontal health of a low socioeconomic level population in Yucatan (Mexico): A cross-sectional study. *Medicine.* 2023 Nov 10;102(45):e35748.
- Márton IJ, Kiss C. Overlapping protective and destructive regulatory pathways in apical periodontitis. Vol. 40, *Journal of Endodontics.* 2014. p. 155–63.
- Al-Abdulla N, Bakhsh A, Mannocci F, Proctor G, Moyes D, Niazi SA. Successful endodontic treatment reduces serum levels of cardiovascular disease risk biomarkers—high-sensitivity C-reactive protein, asymmetric dimethylarginine, and matrix metalloproteinase-2. *Int Endod J.* 2023 Dec 1;56(12):1499–516.
- Niazi SA, Bakhsh A. Association between Endodontic Infection, Its Treatment and Systemic Health: A Narrative Review. Vol. 58, *Medicina (Lithuania).* MDPI; 2022.
- Teodorescu AC, Martu I, Teslaru S, Kappenberg-Nitescu DC, Goriuc A, Luchian I, et al. Assessment of Salivary Levels of RANKL and OPG in Aggressive versus Chronic Periodontitis. *J Immunol Res.* 2019;2019.
- Braz-Silva PH, Bergamini ML, Mardegan AP, De Rosa CS, Hasseus B, Jonasson P. Inflammatory profile of chronic apical periodontitis: a literature review. Vol. 77, *Acta Odontologica Scandinavica.* Taylor and Francis Ltd; 2019. p. 173–80.
- Yun Kong Y, Feige U, Sarosi L, Bolon B, Tafuri A, Morony S, et al. Activated T cells regulate bone loss and joint destruction in adjuvant arthritis through osteoprotegerin ligand. 1999;
- Chen B, Wu W, Sun W, Zhang Q, Yan F, Xiao Y. RANKL expression in periodontal disease: Where does RANKL Come from? Vol. 2014, *BioMed Research International.* Hindawi Publishing Corporation; 2014.
- Tsukasaki M. RANKL and osteoimmunology in periodontitis. Vol. 39, *Journal of Bone and Mineral Metabolism.* Springer Japan; 2021. p. 82–90.
- Yasuda H. Discovery of the RANKL/RANK/OPG system. Vol. 39, *Journal of Bone and Mineral Metabolism.* Springer Japan; 2021. p. 2–11.
- Kajiya M, Giro G, Taubman MA, Han X, Mayer MPA, Kawai T. Role of periodontal pathogenic bacteria in RANKL-mediated bone destruction in periodontal disease. Vol. 2, *Journal of Oral Microbiology.* 2010.
- Küchler EC, Mazzi-Chaves JF, Antunes LS, Kirschneck C, Baratto-Filho F, Sousa-Neto MD. Current trends of genetics in apical periodontitis research. Vol. 32, *Brazilian Oral Research.* Sociedade Brasileira de Hematologia e

- Hemoterapia; 2018. p. 126–32.
14. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. *Inmunología celular y molecular*. 8va ed. Elsevier; 2015.
 15. Ferreira Petean IB, Calvano Küchler E, Vilarinho Soares IM, Bezerra Segato RA, Bezerra da Silva LA, Alves Antunes LA, et al. Genetic polymorphisms influence gene expression of human periodontal ligament fibroblasts in the early phases of orthodontic tooth movement. *Odontology*. 2020 Jul 1;108(3):493–502.
 16. Kakhodazadeh M, Ebadian AR, Gholami GA, Khosravi A, Tabari ZA. Analysis of RANKL gene polymorphism (rs9533156 and rs2277438) in Iranian patients with chronic periodontitis and periimplantitis. *Arch Oral Biol*. 2013 May;58(5):530–6.
 17. Arid J, Xavier TA, da Silva RAB, De Rossi A, da Silva LAB, de Queiroz AM, et al. RANKL is associated with persistent primary teeth and delayed permanent tooth emergence. *Int J Paediatr Dent*. 2019 May 1;29(3):294–300.
 18. Zhang YP, Liu YZ, Guo Y, Liu XG, Xu XH, Guo YF, et al. Pathway-based association analyses identified TRAIL pathway for osteoporotic fractures. *PLoS One*. 2011;6(7).
 19. Paternoster L, Lorentzon M, Vandenput L, Karlsson MK, Ljunggren Ö, Kindmark A, et al. Genome-wide association meta-analysis of cortical bone mineral density unravels allelic heterogeneity at the RANKL locus and potential Pleiotropic effects on bone. *PLoS Genet*. 2010 Nov;6(11).
 20. Garmash, O. Single-nucleotide polymorphisms of the ESR1 [rs2234693], IL-1b [rs1143627], RANKL [rs9594738] and [rs9594759] genes as possible risk markers for various variants of the course of periodontal disease in patients born macrosomic. *Ukrainian Dental Almanac*. 2020;(1): 5-18. doi: 10.31718/2409-0255.1.2020.01
 21. Petean IBF, Küchler EC, Soares IMV, Segato RAB, Silva LAB da, Antunes LAA, et al. Genetic Polymorphisms in RANK and RANKL are Associated with Persistent Apical Periodontitis. *J Endod*. 2019 May 1;45(5):526–31.



Resultados perinatales de pacientes gestantes con enfermedad renal crónica: Experiencia en la Unidad de Medicina Materno-Fetal del Nuevo Hospital Civil de Guadalajara "Dr. Juan I. Menchaca"

Perinatal outcomes of pregnant patients with chronic kidney disease: Experience at the Maternal-Fetal Medicine Unit of the New Civil Hospital of Guadalajara "Dr. Juan I. Menchaca"

Editado por:

María Fernanda Barboza-Dávalos.
Departamento de Biología Molecular y
Genómica del Centro Universitario de
Ciencias de la Salud, Universidad de
Guadalajara, México.

Cartel presentado en la
XXXIV Semana de Investigación
Científica, celebrada en el Centro
Universitario de Ciencias de la Salud en
octubre 2023.

*Correspondencia

Nadia Abimelek Sánchez-Ruiz. Correo:
nadia.sanchezr@alumnos.udg.mx

Recibido: 9 de diciembre, 2023

Aceptado: 15 de enero, 2024

Publicado: 16 de enero, 2024

Cómo citar este artículo:

Sánchez-Ruiz NA, Pelayo-Aguirre KV,
Quintero-Estrella IM, Corona-Gutiérrez
AA, Camarena-Pulido EE, Robledo-
Aceves M, Orozco-Ramírez M.
Resultados perinatales de pacientes
gestantes con enfermedad renal
crónica: experiencia en la Unidad de
Medicina Materno-Fetal del Nuevo
Hospital Civil de Guadalajara "Dr. Juan
I. Menchaca".
Ósmosis Revista Médica Estudiantil.
2024;(3):25-28.

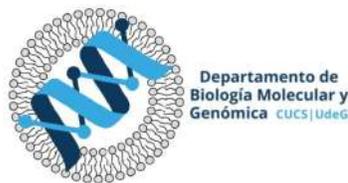
Nadia Abimelek Sánchez-Ruiz^{1,2*}, Karla Valeria Pelayo-Aguirre^{1,3}, Irma Maricela Quintero-Estrella^{1,2}, América Aime Corona-Gutiérrez^{1,2,4}, Eva Elizabet Camarena-Pulido^{1,2,4}, Mireya Robledo-Aceves⁴, Maydeli Orozco-Ramírez^{1,3}

¹Unidad de Medicina Materno Fetal, Nuevo Hospital Civil de Guadalajara "Dr. Juan I. Menchaca", Guadalajara, México. ²Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara, Guadalajara, México. ³Universidad LAMAR, Guadalajara, México. ⁴Grupo Multidisciplinario de Investigación Clínica, Nuevo Hospital Civil de Guadalajara "Dr. Juan I. Menchaca", Guadalajara, México.

Resumen

Introducción: La enfermedad renal crónica (ERC) es una condición poco frecuente entre las personas gestantes, sin embargo, cuando forma parte del estado de salud pre-concepcional puede ocasionar un incremento en la morbimortalidad materno-fetal. **Objetivo:** Describir los resultados perinatales de pacientes gestantes con ERC atendidas en la Unidad de Medicina Materno Fetal del Nuevo Hospital Civil de Guadalajara "Dr. Juan I. Menchaca" (HCJIM) durante el periodo de enero de 2020 a septiembre de 2023. **Métodos:** Estudio transversal descriptivo donde se inspeccionaron los expedientes electrónicos de las participantes para obtener información referente a sus características demográficas y clínicas, de la vía de terminación del embarazo, así como de las complicaciones y los resultados perinatales. **Resultados:** En el periodo estudiado se identificaron 12 pacientes con ERC que cursaron con un embarazo; se registraron 15,177 nacimientos. La prevalencia de ERC en este grupo de pacientes fue de ocho en 10 mil personas gestantes. Se presentan los resultados de ocho pacientes que finalizaron la gestación en la institución. La etiología más frecuente de la ERC fue hipertensión arterial crónica (37%); cuatro mujeres (50%) requirieron terapia de sustitución renal; todos los casos se sometieron a cesárea, y tres (37%) fueron partos pretérmino. El 50% de los neonatos tuvieron peso bajo al nacer y la supervivencia neonatal fue de 87%. **Conclusión:** En concordancia con la evidencia, se encontró que la prevalencia de ERC en gestantes es baja, si bien se asocia con resultados perinatales adversos. Por lo que es necesario un seguimiento multidisciplinario para disminuir estos riesgos.

Palabras clave: Embarazo; Enfermedad renal crónica; Estudio transversal; Mortalidad neonatal; Resultados perinatales.



Departamento de
Biología Molecular y
Genómica CUCEI/UDG



La propiedad intelectual de este artículo le pertenece a los autores. "Ósmosis Revista Médica Estudiantil" es una revista de libre acceso y se rige completamente bajo el criterio legal de *Creative Commons* en su licencia Atribución-No Comercial-Sin Derivadas 4.0 Internacional ([CC BY-NC-ND 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)).

Introducción

La enfermedad renal crónica (ERC) se considera la consecuencia irreversible a la que convergen diversas patologías que afectan al riñón de forma persistente [1]. De acuerdo con las guías internacionales del consorcio KDIGO (*Kidney Disease: Improving Global Outcomes*), la ERC en adultos se define por la presencia por más de 3 meses de cambios renales estructurales o funcionales, o bien, por una tasa de filtrado glomerular

Abstract

Introduction: Chronic Kidney Disease (CKD) is a rare condition among pregnant individuals; however, when it is part of the preconception health status, it can lead to an increase in maternal-fetal morbidity and mortality.

Objective: To describe the perinatal outcomes of pregnant patients with CKD treated at the Maternal-Fetal Medicine Unit of the New Civil Hospital of Guadalajara "Dr. Juan I. Menchaca" (HCJIM) during the period from January 2020 to September 2023. **Methods:** Descriptive cross-sectional study where electronic records of participants were examined to obtain information regarding their demographic and clinical characteristics, pregnancy termination method, as well as complications and perinatal outcomes. **Results:** In the studied period, 12 patients with CKD who experienced pregnancy were identified; there were 15,177 births recorded. The prevalence of CKD in this patient group was eight in 10,000 pregnant individuals. The results of eight patients who completed their pregnancies at the institution are presented. The most common etiology of CKD was chronic arterial hypertension (37%); four women (50%) required renal replacement therapy; all cases underwent cesarean section, and three (37%) were preterm births. 50% of the neonates had low birth weight, and neonatal survival was 87%. **Conclusion:** In line with the evidence, it was found that the prevalence of CKD in pregnant individuals is low, although it is associated with adverse perinatal outcomes. Therefore, multidisciplinary follow-up is necessary to reduce these risks.

Keywords: Chronic kidney disease; Cross-sectional study; Neonatal mortality; Perinatal outcomes; Pregnancy.

(TFG) $<60 \text{ ml/min/1.73m}^2$ [2]. Aunque el uso de las ecuaciones CKD-EPI, Cockcroft-Gault o MDRD para el cálculo de la TFG permiten describir el grado de disfunción renal en términos de los estadios de la ERC según KDIGO, dichas fórmulas no ofrecen resultados precisos para determinar el estado de la ERC en pacientes gestantes debido a las condiciones propias y únicas del embarazo [1,2]. Durante este periodo, la evaluación de la ERC se basa en la estimación del aclaramiento de creatinina (ACr) en una muestra de recolección de orina de 24 horas y en la medición de la creatinina sérica. Puesto que ambos estudios presentan una correlación significativa con el aclaramiento de inulina, el cual es considerado el estándar de oro para la valoración de la función renal [1,2].

La ERC durante el embarazo se clasifica como temprana (estadio I) si el nivel de ACr es $>70 \text{ ml/min}$; moderada (estadio II y III) con un ACr $40 \text{ y } 70 \text{ ml/min}$; y severa (estadio IV y V) cuando el ACr es $<40 \text{ ml/min}$. Estos grados de disfunción se correlacionan respectivamente con los siguientes niveles de creatinina sérica: $<1.4 \text{ mg/dL}$, $1.4\text{-}2.4 \text{ mg/dL}$ y $> 2.4 \text{ mg/dL}$ [1].

La ERC en pacientes gestantes puede llevar a acumulación de toxinas urémicas, edema secundario a un estado hipervolémico, disminución del volumen sanguíneo circulante efectivo, desequilibrio hidroelectrolítico, entre otras complicaciones que ponen en riesgo la vida del binomio materno-fetal. Por lo cual, en los casos de

ERC severa se vuelve crucial la instauración de la terapia de sustitución renal [2,3].

Las complicaciones durante el embarazo más frecuentemente asociadas a la ERC incluyen los trastornos hipertensivos maternos, la restricción del crecimiento intrauterino (RCIU) y el parto pretérmino [7]. En consecuencia, la ERC como una condición adquirida en el periodo de preconcepción se relaciona con un aumento en la incidencia de ingresos a la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales y en la tasa de mortalidad neonatal.

Métodos

Estudio transversal descriptivo donde los sujetos estudiados fueron mujeres gestantes con diagnóstico previo a la concepción de ERC y atendidas en la Unidad de Materno Fetal del Nuevo Hospital Civil "Dr. Juan I. Menchaca" (HCJIM), Guadalajara, Jalisco, México, durante el periodo transcurrido de enero de 2020 a septiembre de 2023. Se inspeccionaron los expedientes electrónicos de las participantes para obtener información referente a sus características demográficas y clínicas, como edad materna, edad gestacional reportada a su ingreso a la Unidad, etiología y estadio actual de la ERC, y las complicaciones maternas registradas. Del mismo modo, se evaluó la vía de terminación del embarazo, junto a las complicaciones y los resultados perinatales presentados. Sobre este

Tabla 1. Resultados maternos y perinatales de pacientes gestantes con ERC en el HCJIM, Guadalajara, 2020-2023

Caso	Edad	Clasificación KDIGO	Terapia de sustitución renal	Preeclampsia	Vía de terminación	Parto pretérmino	Peso bajo al nacer	Muerte neonatal
1	26	III	Si	No	Cesárea	No	Si	No
2	15	IV	Si	No	Cesárea	No	No	No
3	24	V	Si	No	Cesárea	Si	Si	No
4	21	II	No	No	Cesárea	No	No	No
5	38	IV	Si	No	Cesárea	Si	Si	Si, sepsis neonatal
6	19	III	No	Si	Cesárea	Si	Si	No
7	30	I	No	No	Cesárea	No	No	No
8	27	III	No	No	Cesárea	No	No	No
Total	25 (DE +/- 7)	III (3, 37%)	4 (50%)	1 (12%)	8 (100%)	3 (37%)	4 (50%)	1 (12%)

ERC: Enfermedad renal crónica; HCJIM: Nuevo Hospital Civil "Dr. Juan I. Menchaca"; KDIGO: *Kidney Disease: Improving Global Outcomes*.

último rubro, en específico se analizaron las variables de nacimiento prematuro, puntuación de Apgar al minuto y a los cinco minutos de vida, peso y talla al nacimiento, edad gestacional calculada por método de Capurro, y mortalidad neonatal.

Se excluyeron para el reporte de resultados a todas las pacientes que no recibieron atención al parto en el HCJIM.

Resultados

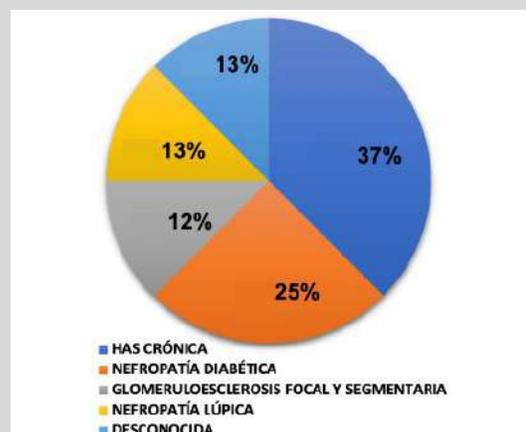
En el periodo estudiado se identificaron 12 expedientes de pacientes gestantes con ERC y un total de 15,177 nacimientos. La prevalencia de ERC correspondió, entonces, a ocho en 10 mil personas gestantes.

Presentamos los resultados de ocho de 12 pacientes, correspondientes a aquellas que finalizaron la gestación en nuestra institución. Entre estas pacientes, la etiología de la ERC más frecuente fue hipertensión arterial crónica (37%), como se muestra en la Gráfica 1.

Los principales resultados maternos y perinatales correspondientes a las 8 gestantes con ERC consideradas para este estudio se muestran en la Tabla 1. El desarrollo de trastornos hipertensivos del embarazo, la hipertensión arterial sistémica crónica descontrolada, el empeoramiento de la ERC, y la necesidad de terapia de sustitución renal (50%) fueron las principales complicaciones maternas. La

vía de resolución del embarazo fue la cesárea en todos los casos, y tres (37%) de las gestaciones cursaron con parto pretérmino. Respecto a los resultados neonatales, la mitad de los neonatos tuvieron peso bajo al nacer y la supervivencia neonatal fue del 87% (7 nacidos vivos).

La prevalencia de ERC en pacientes gestantes observada en este estudio fue de 0.0008%, notablemente menor a la encontrada en países primermundistas, donde se calcula del 0.03% al 0.12% [4]. El promedio de edad de las pacientes incluidas en este proyecto fue de 25 años, a

Gráfica 1. Etiología de la ERC en pacientes gestantes en el HCJIM, Guadalajara, 2020-2023.

ERC: Enfermedad renal crónica; HCJIM: Nuevo Hospital Civil "Dr. Juan I. Menchaca".

diferencia del estudio realizado por Bustillos-Hernández y Arredondo-Maldonado [4], donde se reportó una media de edad de 28.64 años. La etiología principal de la ERC encontrada en nuestro estudio, la hipertensión arterial crónica, correspondió al 37%. Misma que se aproxima a la publicada por Manterola-Álvarez y cols. [5] del 38.3%.

En cuanto a los resultados perinatales, en el estudio de Manterola-Álvarez y cols. [5] y en el de Guzmán-Solís [6] la tasa de resolución de embarazo por cesárea fue de 66.7% y 76.6%, respectivamente. Mientras que en el presente estudio el 100% de los embarazos tuvieron una resolución vía abdominal. En la literatura, la complicación perinatal más comúnmente reportada es la prematuridad. En este estudio, cuatro de los 8 neonatos incluidos tuvieron nacimiento pretérmino y una edad gestacional media de 34.9 semanas, similar a lo observado por Manterola-Álvarez y cols. [5]. Así mismo, el 50% de los recién nacidos tuvieron peso bajo al nacer (promedio de 2,043 g), pero superior al peso de 1,833 g promedio reportado por Guzmán-Solís [6]. La tasa de supervivencia neonatal fue del 87%, mayor a la reportada por Manterola-Álvarez y cols. [5] del 83%.

Si bien se trata de un estudio con una población pequeña, es destacable que los resultados son parecidos a los descritos en otros estudios realizados en poblaciones similares.

Conclusión

La ERC es una patología con una baja prevalencia en personas gestantes. Sin embargo, constituye una causa de embarazo de alto riesgo y se asocia a resultados perinatales adversos, como muerte fetal, prematuridad y bajo peso al nacer, entre otros. Por lo tanto, es importante construir una atención temprana multidisciplinaria entre médicos ginecoobstetras y nefrólogos para promover un estrecho seguimiento de la evolución del embarazo, la salud materna y desarrollo fetal adecuado.

Consideraciones éticas/Consentimiento informado

Nuestro estudio fue retrospectivo, por lo que se obtuvo la información de los expedientes clínicos en formato electrónico. Se preservó la confidencialidad y el anonimato de los binomios materno-fetal participantes.

Agradecimientos

Agradecemos el apoyo de los médicos adscritos a la Unidad de Materno Fetal del HCJIM que asistieron en la preparación del actual manuscrito.

Conflicto de intereses/Financiamiento

Los autores declaran no tener conflicto de intereses ni fuentes de financiación externas.

Referencias bibliográficas

- Hill NR, Fatoba ST, Oke JL, Hirst JA, O'Callaghan CA, Lasserson DS, Hobbs FD. Global Prevalence of Chronic Kidney Disease – A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLOS ONE*. 2016;11(7):e0158765. doi: 10.1371/journal.pone.0158765
- Pérez Calvo C, Rico Fontalvo J, Lavalle López O, Daza Arnedo R, Pájaro Galvis N, Monterrosa Robles M, Pérez Olivo J, Leal Martínez V, Abuabara Franco E, Benavides Arenas R, Cardona Blanco M, Uparella Gulfo I, Vengoechea Visbal M. Enfermedad renal crónica en la mujer embarazada. *Rev Colomb Nefrol*. 2020;8(1):e518. doi: 10.22265/acnef.8.1.518
- Quiroz Soto CD, Hernández Lee A, Rosales Viquez M. Enfermedad renal crónica en el embarazo: manejo general y complicaciones. *Rev Medica Sinerg*. 2023;8(7):e1073. doi: 10.31434/rms.v8i7.1073
- Bustillos-Hernández DZ, Arredondo-Maldonado LI. Desenlaces obstétricos y fetales de pacientes con enfermedad renal crónica. *Ginecol. obstet. Méx*. 2021;89(3). doi: 10.24245/gom.v89i3.4006
- Manterola-Álvarez D, Hernández-Pacheco JA, Estrada-Altamirano A. Enfermedad renal crónica durante el embarazo: curso clínico y resultados perinatales en el Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes. *Perinatol Reprod Hum*. Diciembre de 2012;26(2)
- Guzmán-Solís MC, Sánchez-Rodríguez O, a Peredo-Villa DE, Paniagua-Sierra R, Trejo-Villeda MA, Hernández-Rivera JC. Desenlaces obstétricos en mujeres embarazadas con enfermedad renal crónica y factores asociados. *Ginecol Obstet Mex*. 2020;88(4):1.
- Ibarra-Hernández M M, a Jiménez-Alvarado PM, , Albarrán-López P, Botello-Ramírez SA. Enfermedad renal crónica durante el embarazo. *Rev Medica MD*. 2015;5(3):0.



Impacto psicológico de la transición de educación virtual a clases presenciales, tras el aislamiento por la pandemia de COVID-19: un estudio observacional en alumnos del 5to semestre del Centro Universitario de Ciencias de la Salud.

Psychological impact of the transition from virtual education to face-to-face classes, after isolation due to the COVID-19 pandemic: an observational study in students of the 5th semester of the University Center for Health Sciences.

Editado por:

Allison Abril Cibrián-Suárez.
Departamento de Biología Molecular y Genómica del Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara, México.

Revisado por:

Juan Luis Orozco-Martín.
Psiquiatra egresado del Hospital Civil de Guadalajara "Fray Antonio Alcalde", de la Universidad de Guadalajara.
Certificado por la Asociación Psiquiátrica Mexicana.

*Correspondencia

Jennifer Villanueva-Lares. Correo: jennifer.villanueva5835@alumnos.udg.mx

Recibido: 18 de noviembre, 2023

Aceptado: 20 de diciembre, 2023

Publicado: 1 de enero, 2024

Cómo citar este artículo:

Villanueva-Lares J, Montes-Zamora M, Vizarratea-Zarate, VG. Impacto psicológico de la transición de educación virtual a clases presenciales, tras el aislamiento por la pandemia de COVID-19: un estudio observacional en alumnos de 5to semestre del Centro Universitario de Ciencias de la Salud. Ósmosis Revista Médica Estudiantil. 2024; (3): páginas 29–32.

Jennifer Villanueva-Lares¹, Mateo Montes-Zamora¹, Valeria Guadalupe Vizarratea-Zárate¹
¹Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara, México.

Resumen

La presente investigación se enfocó en evaluar el impacto psicológico del regreso a clases presenciales en estudiantes de quinto semestre de la carrera de Médico Cirujano y Partero en el Centro Universitario de Ciencias de la Salud, los cuales, de manera distintiva, experimentaron el primer semestre de manera 100% virtual y el segundo semestre de manera híbrida.

La muestra estuvo compuesta por 30 individuos que cumplían con los criterios de inclusión, mientras que el estudio que se llevó a cabo fue de tipo observacional, descriptivo y transversal, realizado mediante una encuesta en la plataforma Google Forms. Los datos recopilados fueron analizados utilizando el programa JASP 0.17.1, empleando pruebas estadísticas descriptivas con un nivel de significancia de 0.05.

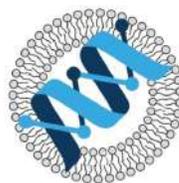
Los resultados revelaron que los estudiantes experimentaron una mayor incidencia de estrés y ansiedad en comparación con depresión. Se destacaron disparidades significativas entre los géneros, evidenciando niveles más altos de ansiedad, estrés y depresión en el género femenino, en comparación con el género masculino.

Asimismo, se observó que los estudiantes que provienen de otras ciudades diferentes a Guadalajara, experimentaron niveles superiores de estrés, depresión y ansiedad, en comparación con la población local. Este fenómeno se atribuyó en gran medida a la complejidad inherente a la transición educativa que enfrentan los estudiantes "foráneos" al adaptarse a un nuevo entorno social y académico.

Palabras clave: ansiedad; COVID-19; CUCS; depresión; estrés; estudiantes universitarios; impacto psicológico; pandemia; regreso a clases.

Introducción

La pandemia de COVID-19 ha generado un intenso impacto en la salud mental de la población mundial, afectando notablemente a estudiantes universitarios, quienes han experimentado desafíos significativos debido a la transición abrupta a la educación virtual y la reducción drástica de interacciones sociales [5]. El aislamiento social y confinamiento han generado un aumento excepcional en los trastornos mentales, manifestando niveles elevados de ansiedad, estrés e incertidumbre [7]. Moreno Arellano y colaboradores destacan cómo esta situación ha transformado la experiencia educativa, planteando desafíos considerables para el bienestar psicológico de los estudiantes durante su adaptación a la modalidad virtual [1].



Departamento de
Biología Molecular y
Genómica CUCS/UDG



La propiedad intelectual de este artículo le pertenece a los autores. "Ósmosis Revista Médica Estudiantil" es una revista de libre acceso y se rige completamente bajo el criterio legal de *Creative Commons* en su licencia Atribución-No Comercial-Sin Derivadas 4.0 Internacional ([CC BY-NC-ND 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)).

Abstract

The present research focused on evaluating the psychological impact of returning to face-to-face classes on students in the fifth semester of the Medical Surgeon and Midwife degree at the University Center for Health Sciences, who, distinctively, experienced the first semester 100% virtual and the second semester in a hybrid way.

The sample was made up of 30 individuals who met the inclusion criteria, and the study was observational, descriptive and transversal, carried out through a survey on the Google Forms platform. The collected data were analyzed using the JASP 0.17.1 program, using descriptive statistical tests with a significance level of 0.05.

The results revealed that students experienced a higher incidence of stress and anxiety compared to depression. Significant disparities between genders were highlighted, showing higher levels of anxiety, stress and depression in the female gender, compared to the male gender.

Likewise, it was observed that students who come from cities other than Guadalajara experienced higher levels of stress, depression and anxiety, compared to the local population. This phenomenon was largely attributed to the complexity inherent in the educational transition that "outsider" students face when adapting to a new social and academic environment.

Keywords: Anxiety; Back to school; COVID-19; CUCS; Depression; Pandemic; Psychological impact; Stress; University students.

Una vez que terminó parcialmente este periodo de aislamiento se utilizaron estrategias escalonadas, para facilitar un retorno cuidadoso a la semipresencialidad, como la modalidad híbrida, reducción de la capacidad de los grupos, el uso de cubrebocas, filtros sanitarios, lavamanos adicionales, gel antibacterial, la toma de temperatura y pruebas rápidas aleatorias [2].

Aunque existen investigaciones sobre el impacto general de la pandemia en la salud mental, hay una brecha en estudios específicos que aborden la transición de la educación en línea a clases presenciales en un contexto universitario. Este estudio pretende llenar este vacío, para comprender cómo este cambio afecta el bienestar psicológico de los estudiantes, evaluando la persistencia o evolución de trastornos generados, así como su rendimiento académico y participación en el proceso de aprendizaje.

Con los recursos y tiempo necesarios, se espera que los resultados contribuyan al desarrollo de estrategias específicas de apoyo psicológico y adaptación para estos estudiantes, mejorando su experiencia educativa y bienestar emocional en el contexto post pandémico.

Métodos

El diseño de estudio es observacional, descriptivo y transversal. El universo es de una población finita; estudiantes de 5to semestre del

Centro Universitario de Ciencias de la Salud, la población cumplió con todos los criterios de inclusión para el estudio, por ende, la muestra es de 30 personas.

Se realizó la prueba Shapiro-Wilk con un intervalo de confianza de 95% y un error de 0.5. Para la correlación de las variables dependientes se utilizó Pearson's Correlations que nos ayudó como herramienta de análisis de fiabilidad que permite conocer cuál es el nivel de semejanza entre las variables analizadas.

Los criterios de inclusión fueron ser estudiante de 5to semestre, de la carrera médico Cirujano y Partero, del Centro Universitario de Ciencias de la Salud, los criterios de exclusión fueron ser estudiantes de la carrera Médico Cirujano y Partero, del Centro Universitario de Ciencias de la Salud, pero no de 5to semestre y, por último, los criterios de eliminación fueron no formar parte de la carrera médico Cirujano y Partero del Centro Universitario de Ciencias de la Salud.

Se llevó a cabo una evaluación mediante un formulario de Google Forms, que incluyó preguntas de Sí/NO, con el objetivo de analizar la incidencia de las variables dependientes de estrés, ansiedad y depresión.

De manera complementaria, se consultó a los estudiantes universitarios acerca de posibles dificultades experimentadas, siendo las variables independientes de interés: dificultad para socializar,

dificultad para concentrarse, dificultad para conciliar el sueño, así como la presencia de pensamientos suicidas o la contemplación de abandonar la universidad durante el regreso a la modalidad presencial.

Resultados

Tras recopilar las respuestas de 30 estudiantes (60% mujeres y 40% hombres), se encontró que la edad de los participantes se concentra mayoritariamente en el grupo de 21 años, que representa el 50% de los entrevistados, muy cercano a la media obtenida de 20.93 años.

Al explorar la respuesta emocional al retorno a la modalidad presencial, se destaca que un significativo 83.33% de los estudiantes experimentaron niveles de estrés y ansiedad. Además, un 30% de la muestra reportó presentar síntomas de depresión.

Se evidencian también desafíos adicionales, como problemas para conciliar el sueño (30%), consideraciones de darse de baja en la universidad (26.67%), dificultades de concentración (10%), y pensamientos suicidas (10%). Es relevante enfatizar que, entre los encuestados, 17 estudiantes no son de la zona metropolitana de Guadalajara, y de éstos, el 82.35% presentó ansiedad, el 82.35% estrés y el 35.29% depresión. Estos hallazgos subrayan la importancia de abordar de manera integral la salud mental de los estudiantes, especialmente en los grupos vulnerables.

Discusión

Este estudio ha examinado el impacto psicológico que conllevó el cambio de la educación en línea a clases presenciales en estudiantes de quinto semestre de la carrera Médico Cirujano y Partero.

La reintegración a las actividades, el temor a la enfermedad, la separación de sus padres y de su lugar de origen, el estrés y ansiedad sobre su desempeño académico ante la falta de hábitos y técnicas de estudio, sumado a la depresión por las pérdidas significativas que se vivieron por la enfermedad, llevaron a los estudiantes a presentar un fuerte impacto psicológico, el desarrollo de algunos trastornos mentales y, al final, los obligó a adaptarse a nuevas dinámicas sociales.

Una de las principales limitaciones de este estudio radica en la muestra reducida de estudiantes

de quinto semestre de Medicina, la cual, si bien proporciona valiosas percepciones, no permite una generalización completa a la totalidad de la población estudiantil de la carrera. La restricción en la representatividad de la muestra subraya la necesidad de cautela al interpretar los resultados y destaca la importancia de replicar este tipo de investigaciones con muestras más amplias y diversas.

Se sugiere la realización de futuras investigaciones centrándose en los estudiantes "foráneos", dada la complejidad adicional que enfrentan al adaptarse a un entorno académico y social diferente, con el fin de comprender sus necesidades específicas y permitir diseñar intervenciones más eficaces y centradas en el bienestar psicológico.

Asimismo, los resultados de este estudio subrayan la necesidad de buscar estrategias específicas para llevar un seguimiento más cercano a los alumnos, especialmente a aquellos que exhibieron señales de malestar psicológico, como niveles elevados de ansiedad, estrés y síntomas de depresión. Además, se debe enfatizar la creación de protocolos de alerta temprana y apoyo para estudiantes con pensamientos suicidas, por el alto riesgo que esto significa.

Conclusiones

En conclusión, los resultados indican que la mayoría de los estudiantes exhibieron niveles elevados de estrés, ansiedad y en menor medida, síntomas depresivos al reintegrarse al entorno académico presencial. Factores como la dificultad para conciliar el sueño, consideraciones de darse de baja y pensamientos suicidas también se presentaron, aunque no con la misma prevalencia esperada.

Aunque se cumplió la hipótesis de la investigación, los resultados subrayan la necesidad de programas de prevención y sensibilización sobre la salud mental en entornos universitarios, con énfasis en la detección temprana y el acceso a servicios de apoyo para promover el bienestar psicológico de los estudiantes. Se espera que este estudio contribuya al diseño de intervenciones específicas para mejorar el bienestar psicológico de los estudiantes.

Conflicto de intereses

Los autores han declarado explícitamente que no existen conflictos de intereses en relación con este artículo.

Referencias bibliográficas

1. Moreno-Arellano C, Ricardo-Pérez M, García-Sánchez RJ. La Universidad de Guadalajara en el contexto de la pandemia. Guadalajara, Jalisco, Mexico. Escuela Militar de Aviación núm. 16. Primera edición, 2021. ISBN Tomo I: 978-607-571-416-5
2. Armenta-Hernández CG, Blanco-Paredes H, Castillo-Cruz A. Back to school, the psychological impact of confinement by COVID 19, the importance of mental health in the learning process. Boletín Científico de la Escuela Superior Atotonilco de Tula, Vol. 10, No. 19 [Internet]. 2023. [consultado el 5 de diciembre de 2023]. DOI : <https://doi.org/10.29057/esat.v10i19.9580>
3. Cuevas- Álvarez L, Vaca-Cortés J. Educación en tiempos de pandemia: análisis sobre el impacto en instituciones educativas, alumnos y procesos educativos. Revista de Educación y Desarrollo, 2022. Octubre-diciembre, Volumen 63.
4. Silva-Ramos M, López-Cocotle J, Meza-Zamora M. Estrés académico en estudiantes universitarios | Investigación y Ciencia de la Universidad Autónoma de Aguascalientes. Portal de Revistas de la Universidad Autónoma de Aguascalientes [Internet]. 2020 [consultado el 5 de diciembre de 2023]. Disponible en: <https://revistas.uaa.mx/index.php/investycien/article/view/2960>
5. PAHO/WHO | Pan American Health Organization [Internet]. Salud Mental y COVID -19; [consultado el 5 de diciembre de 2023]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/salud-mental-covid-19>
6. Pérez-Pérez M, Fernández-Sánchez H, Enríquez-Hernández CB, Estrés, ansiedad, depresión y apoyo familiar en universitarios mexicanos durante la pandemia de COVID-19. Salud Uninorte [Internet]. 2022 [consultado el 17 de noviembre de 2023];37(03):553-68. Disponible en: <https://doi.org/10.14482/sun.37.3.616.98>
7. Ramírez-Gil E, Reyes-Castillo G, Rojas-Solís JL, Fragoso-Luzuriaga R. Estrés académico, procrastinación y usos del Internet en universitarios durante la pandemia por COVID -19. Rev. Cienc. salud [Internet]. 2022 [citado 17 de noviembre de 2023];20(3). Disponible en: <https://revistas.urosario.edu.co/index.php/revsalud/article/view/11664>



Artritis reumatoide y disfunción endotelial: revisión narrativa de la literatura

Rheumatoid Arthritis and Endothelial Dysfunction: A Narrative Review

Victoria Gutiérrez-Fernández¹, Jacobo Gutiérrez-Fernández², Lucía Carolina Saucedo-Sánchez³.

¹Médica pasante del servicio social del Servicio de Tórax y Cardiovascular del Hospital Civil de Guadalajara "Fray Antonio Alcalde", México. ²Médico cirujano y partero, Universidad de Guadalajara, México; ³Médica residente del Servicio de Geriátrica del Hospital Civil de Guadalajara "Fray Antonio Alcalde", México.

Editado por:

Allison Abril Cibrián-Suárez.
Departamento de Biología Molecular y Genómica del Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara, México.

Revisado por:

Ana Carolina Díaz-Mendoza.
Doctora en Medicina por la Universidad Autónoma de Barcelona; Especialista en Medicina Interna, por el Hospital Civil de Guadalajara "Fray Antonio Alcalde"; Especialista en Reumatología por el Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona, España; Investigadora Médica.

*Correspondencia

Victoria Gutiérrez-Fernández. Correo: victoria.gutierrez@alumnos.udg.mx

Recibido: 21 de noviembre, 2023.

Aceptado: 24 de diciembre, 2023.

Publicado: 1 de enero, 2024.

Cómo citar este artículo:

Gutiérrez-Fernández V, Gutiérrez-Fernández J, Saucedo-Sánchez LC. Artritis reumatoide y disfunción endotelial: revisión narrativa de la literatura. Ósmosis Revista Médica Estudiantil. 2024;(3):páginas 33-40.

Resumen

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad inflamatoria de origen autoinmune con una fisiopatología aún no dilucidada al 100%. Aunque por definición es considerada una enfermedad de afección principalmente articular, la AR se asocia con múltiples manifestaciones extra-articulares, siendo de particular interés, por su elevada morbi-mortalidad, las manifestaciones cardiovasculares (CV). El presente trabajo se trata de una revisión de la literatura de reciente publicación respecto a AR y la disfunción vascular y endotelial asociada. Encontramos que existe una fuerte asociación genética de la AR con el antígeno leucocitario humano (*HLA*, *human leukocyte antigen*) *HLA-DRB1*. Los polimorfismos relacionados a mayor riesgo endotelial son *MTHFR55*, *TNF2* o *IL-6*. Se plantean, además, los mecanismos fisiopatológicos, la definición clínica, y opciones diagnósticas, incluyendo los marcadores biológicos propuestos para la identificación del daño endotelial. Así mismo, se abordan las opciones terapéuticas que demostraron una disminución del daño endotelial, acorde al índice de hiperemia reactiva (*RHI*, *Reactive hyperaemia index*).

Palabras clave: Artritis reumatoide; Disfunción endotelial; Enfermedad vascular; Manifestaciones extra-articulares; Riesgo cardiovascular.

Introducción

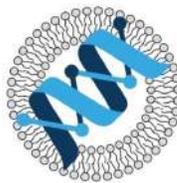
La AR es una enfermedad inflamatoria autoinmune idiopática, caracterizada por una poliartritis simétrica y periférica [1]. Se considera principalmente una enfermedad articular, sin embargo, múltiples sistemas orgánicos son conocidos por su afectación, incluyendo el sistema pulmonar, cardiovascular, ocular y cutáneo [2].

Una mejor calidad de vida y una disminución de la mortalidad en pacientes con AR son de los principales objetivos a alcanzar con el tratamiento. Para ello, es necesario disminuir la actividad de la enfermedad y comprender las comorbilidades asociadas, siendo la enfermedad CV la principal causa de muerte prematura en pacientes con AR, al presentar un 48% más de eventos CV y un aumento de hasta 50% en tasa de mortalidad por evento CV que la población general [3]. La presencia de disfunción endotelial micro y macrovascular en pacientes con AR ha sido demostrada desde el año 2000 [4].

El objetivo del presente trabajo fue realizar una revisión de la literatura sobre AR, y su asociación con enfermedad vascular / endotelial.

Métodos

Se realizó una búsqueda de artículos y bibliografía en las bases de datos: *PubMed*, *Science Direct* y *Springer Link*. Para ampliar la búsqueda se completó con: *Access Medicina*, *Google Scholar* y *DynaMed*. Como palabras clave se utilizaron: "*Rheumatoid Arthritis*" OR "*RA*"; "*Vascular*" OR "*Endothelial*" AND "*Damage*" OR "*Dysfunction*" OR "*Disease*"; "*Epidemiology*"; "*Risk factors*"; "*Pathophysiology*" OR "*Pathogenesis*"; "*Clinical*



Departamento de
Biología Molecular y
Genómica CUCS|UdeG



La propiedad intelectual de este artículo le pertenece a los autores. "Ósmosis Revista Médica Estudiantil" es una revista de libre acceso y se rige completamente bajo el criterio legal de *Creative Commons* en su licencia Atribución-No Comercial-Sin Derivadas 4.0 Internacional ([CC BY-NC-ND 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)).

Abstract

Rheumatoid arthritis (RA) is an inflammatory disease of autoimmune origin with a pathophysiology that is not yet 100% elucidated. Although by definition it is considered a disease that primarily affects the joints, RA is associated with multiple extra-articular manifestations, with cardiovascular (CV) manifestations being of particular interest (due to their high morbidity and mortality). The present work is a review of the recently published literature regarding RA and its associated vascular/endothelial dysfunction. We found a strong genetic association of RA with the human leukocyte antigen (HLA) *HLA-DRB1*, as well as polymorphisms related to increased endothelial risk (*MTHFR55*, *TNF2* or *IL-6*). The pathophysiological mechanisms, clinical definition, diagnostic options including the biological markers proposed for the identification of endothelial damage are also discussed. Likewise, the therapeutic options that demonstrated a decrease in endothelial damage according to the reactive hyperaemia index (RH) are addressed.

Keywords: Cardiovascular risk; Endotelial dysfunction; Extra-articular manifestations; Rheumatoid Arthritis; Vascular disease.

features" OR "*Clinical presentation*", "*Diagnosis*", "*Management*" OR "*treatment*"; así como variantes en español.

Se incluyeron: ensayos clínicos, revisiones, revisiones sistemáticas y metanálisis, libros y bases de datos médicas (*DynaMed*) en idioma inglés y español, publicados entre 2018 a 2023.

Se excluyeron publicaciones sin relación con el tema o con datos insuficientes, cartas al editor, resúmenes de congresos.

Tras la búsqueda inicial se consideraron 54 artículos, de los cuales se seleccionaron y citaron un total de 19 referencias bibliográficas.

Epidemiología

Durante los últimos 30 años se ha estudiado exhaustivamente la variación de la prevalencia e incidencia, con lo cual se ha demostrado que la AR es una enfermedad con presencia global, independientemente de raza, sexo, etnia, edad, etc. Hoy en día, la tasa de prevalencia se estima alrededor del 1% [5].

Afecta al doble de mujeres que de hombres y, aunque aparece a cualquier edad, el pico de incidencia se sitúa en los 50 años [6].

Factores de riesgo

Se han detectado diversos factores de riesgo asociados a la AR, destacando el componente genético, con estudios recientes que descubrieron más de 150 loci con polimorfismos asociados a AR, persistiendo como la asociación más fuerte el *HLA*, en particular *HLA-DRB1*, y de este, el mayor riesgo

se encontró en la valina posición 11 de la secuencia de la proteína (alelos *HLA-DRB1*04* y *10**). Además, se han señalado alelos con un fuerte factor protector, como es el caso de *HLA-DRB1*13* [7].

Asimismo, Rojano R.J. y cols. realizaron una revisión de factores epigenéticos relacionados, encontrando que los factores más relevantes para aumentar la susceptibilidad fueron la expresión del micro ARN-146a y micro AN-499. Dichas moléculas también se relacionaron con la actividad de la enfermedad, así como con la predicción de la respuesta al tratamiento [8].

La microbiota se considera, a su vez, un factor de riesgo importante, ya que se ha detectado que existe una relación entre la enfermedad periodontal por *Porphyromonas gingivalis* y *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, con el desarrollo de la enfermedad.

Se ha observado también una disminución de la microbiota intestinal en pacientes con AR comparada con la población general. De igual manera, se ha aislado microbiota "normalmente rara" como Actinobacterias, e incluso se han hecho asociaciones de bacterias específicas en distintas etapas de la enfermedad, como es el caso de *Prevotella copri* en la AR temprana. Recordemos, además, que patógenos como el virus Epstein-Barr se han asociado históricamente a la AR y a otras enfermedades autoinmunes [9].

Por otro lado, el tabaquismo aumenta al doble el riesgo de desarrollar AR en quienes fuman ≥ 20 paquetes/año al compararse con no fumadores, en parte por el aumento de los niveles de citocinas.

Particularmente, se cree que la estimulación estrogénica al sistema inmune aumenta 2 a 3 veces el riesgo de desarrollar AR en mujeres en comparación con hombres, calculándose un riesgo acumulado del 3.6% en mujeres vs 1.7% en hombres para el desarrollo de AR a lo largo de la vida.

Por último, se han mencionado otros factores de riesgo para AR como la dieta occidental / obesidad, deficiencia de vitamina D, factores étnicos, inhalación de sílice, consumo de alcohol, etc. [9].

Podemos, entonces, enlistar los siguientes factores de riesgo para el desarrollo de AR:

Tabla I. Principales factores de riesgo asociados a AR.

Factores de riesgo genéticos (Riesgo del 60%)
Susceptibilidad genética (p.ej., <i>HLA-DRB1</i>)
Alteraciones epigenéticas
Factores de riesgo no genéticos (Riesgo del 40%)
Tabaquismo / inhalación de sílice
Microbiota
Sexo femenino
Dieta occidental / Obesidad / Alcoholismo
Factores étnicos

Modificado de Smolen JS [9].

Factores de riesgo endotelial en AR

La presencia de hipertensión, dislipidemia o resistencia a la insulina ha sido asociada con una menor función endotelial microvascular en pacientes con AR, sin embargo, los estudios no son concluyentes debido a la presencia de limitaciones importantes [4].

Fisiopatología

Aunque no se ha dilucidado al 100% la fisiopatología de la enfermedad, la citrulinación desregulada que conduce a la producción de anticuerpos Anti péptido ciclico citrulinado (*ACPA*, *anti-citrullinated peptide antibodies*) se ha propuesto como uno de los mecanismos biomoleculares para explicar la etiología de la AR

[5], aunque también debemos considerar la existencia de AR seronegativa es decir *ACPA* negativo (hasta en un tercio de los pacientes) [10].

Los autoanticuerpos más conocidos en la AR, el factor reumatoide (*RF*, *Rheumatoid factor*) y los *ACPA*, están presentes mucho antes de la aparición de la enfermedad (ver Ilustración 1), por lo que al momento de la aparición clínica de la AR dichos marcadores presentan signos de maduración alrededor del momento de la primera manifestación de la artritis [11].

Mecanismos fisiopatológicos de la inflamación y destrucción articular

Se considera que la predisposición genética y

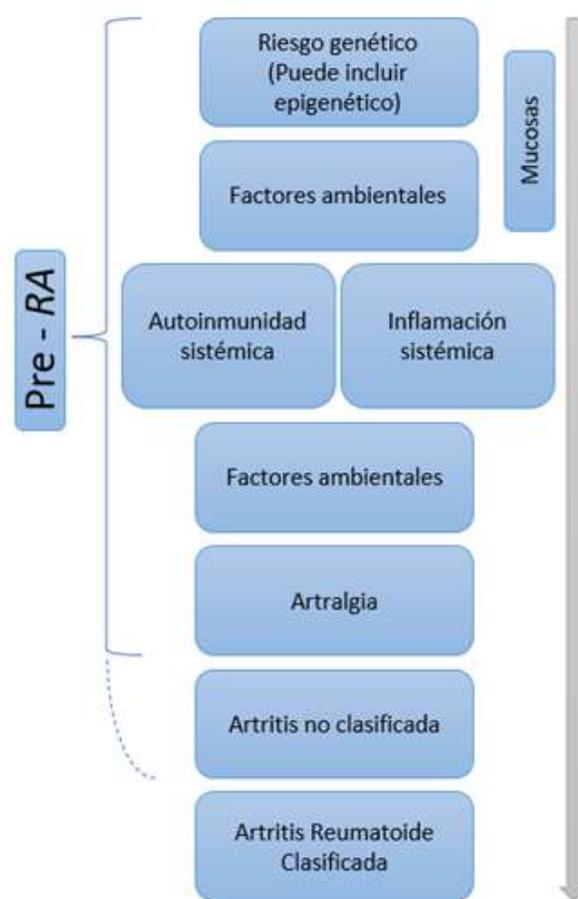


Ilustración 1. Historia natural de la artritis reumatoide. *Modificado de Deane KD [2].*

factores ambientales pueden inducir la aparición de la AR. El mecanismo inicia mediante 2 señales: los linfocitos T CD4+ son activados por las células presentadoras de antígeno (*APC*, *Antigen-presenting cell*) por estimulación conjunta mediante

interacciones entre el receptor de linfocitos T y el *HLA* (señal 1), y a través de la vía de CD28-CD80/86, entre otras vías (señal 2) [9].

Los linfocitos T CD4+ sinoviales se diferencian en TH1 y TH17, a la vez que activan a los linfocitos B (algunos se diferenciarán en plasmocitos productores de autoanticuerpos). Complejos inmunitarios (probablemente formados por *RF* y *ACPA*) pueden formarse intraarticularmente y activar la vía del complemento, amplificando la inflamación [9].

Los linfocitos T efectores estimulan macrófagos sinoviales (*M*, *macrophages*) y fibroblastos sinoviales (*SF*, *Synovial fibroblasts*), que secretan mediadores proinflamatorios como el factor de necrosis tumoral α (*TNF- α* , *Tumoral Necrosis Factor- α*), interleucinas como *IL-1*, *IL-6* (*IL*, *Interleukin*) y el factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos (*GM-CSF*, *Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*).

El *TNF- α* también regula el equilibrio entre osteólisis y osteogénesis mediante *dickkopf-1* (*DKK1*) y proteínas *Wnt*. Para la diferenciación de precursores de osteoclastos (*Pre-OC*, *Osteoclast precursor*) se requiere el *M-CSF* (*Macrophage colony-stimulating factor*) y el activador de receptor del factor nuclear κ B (*RANKL*, *Receptor Activator for Nuclear Factor κ B Ligand*) que se une a *RANK* en la superficie del *Pre-OC* [9].

Mecanismos fisiopatológicos vasculares

La presencia de disfunción endotelial en pacientes con AR tanto en el plano macrovascular como microvascular es provocada por diversos factores como lo son genéticos (*HLA-DRB1* o polimorfismos en *MTHFR*, *TNF* o *IL-6*), desregulación inmunitaria (como la presencia de *RF* o *ACPA*), inflamación (por ejemplo, la producción de citoquinas *IL-1 β* , *IL-6*, *TNF* o *IL-17*), alteraciones metabólicas (como la co-aparición de diabetes mellitus o dislipidemia), y factores de riesgo CV tradicionales (hipertensión o tabaquismo), entre otras (ver Ilustración 2) [4,12].

A diferencia de la disfunción endotelial macrovascular, la disfunción endotelial microvascular se produce en diferentes etapas de la AR, lo que refleja los diferentes pasos de la patología vascular [4].

Los pacientes con AR tienen con mayor frecuencia isquemia miocárdica (en ausencia de

enfermedad de las arterias coronarias) que los pacientes con otras enfermedades, lo que sugiere un papel destacado de la disfunción microvascular coronaria [4].



Ilustración 2. Mecanismos causantes de disfunción endotelial y daño vascular que conllevan un riesgo CV aumentado en AR. *Modificado de Rawla P [12].*

Manifestaciones clínicas

Pese a que la AR se diferencia de otras formas de artritis por ser altamente destructiva (degradación inflamatoria del cartílago con destrucción del hueso articular y periarticular), actualmente es difícil encontrar formas graves de la enfermedad (con compromiso severo de la movilidad, necesidad de silla de ruedas o con postración permanente en cama), debido en parte al diagnóstico temprano de la enfermedad y a mejores opciones terapéuticas [9]. Podemos dividir las manifestaciones clínicas en articulares y extra-articulares:

Manifestaciones articulares:

La inflamación de la articulación sinovial, simétrica y poliarticular, principalmente de manos, muñecas y pies (aunque todas las articulaciones periféricas pueden afectarse) es la característica clínica clave de la AR suele acompañarse de rigidez matutina y dolor a la palpación [9,13].

Manifestaciones extra-articulares:

Hasta un 40% de los pacientes presentarán manifestaciones extra-articulares, incluyendo las vasculares como: vasculitis de pequeños vasos, aterosclerosis acelerada, pericarditis, daño cerebral microvascular (asociado al desarrollo de enfermedad de Alzheimer y demencia vascular) y, en general, un riesgo/mortalidad CV aumentado [13,14,15].

Otras manifestaciones incluyen: cutáneas (nódulos reumatoides), pulmonares (síndrome de Caplan, enfermedad pulmonar intersticial, derrame pleural, nódulos pulmonares), oculares (epi/escleritis, queratoconjuntivitis seca, queratitis ulcerosa periférica), hematológicas (anemia, leucopenia, neutropenia, eosinofilia, trombocitopenia o trombocitosis, amiloidosis, síndrome de Felty), neurológicas (síndrome del túnel carpiano, mononeuritis múltiple), gastrointestinales (enfermedad hepática), renales (glomerulonefritis), cáncer (enfermedad de Hodgkin, linfoma no Hodgkin y cáncer de pulmón), entre otras [13,14,15].

Diagnóstico

En la AR, el diagnóstico y la intervención precoces son esenciales para la prevención de daños graves y la pérdida de funciones esenciales [16]. Los criterios de clasificación de la AR de 2010 del *American College of Rheumatology (ACR)* y de la *European League Against Rheumatism (EULAR)* evalúan un conjunto de variables, como los factores de riesgo, el número y tipo de articulaciones y duración de los síntomas. Los pacientes con una puntuación de 6 o más se clasifican como AR [5].

Existen dos condiciones que deben cumplirse obligatoriamente, la primera es evidencia de sinovitis, con hinchazón de al menos una articulación evaluada por un especialista, sin incluir las articulaciones típicas involucradas en la osteoartritis; la segunda es que el paciente no tenga otro diagnóstico de sinovitis. En los pacientes con clínica compatible que no pueden clasificarse como AR según los criterios *ACR-EULAR*, debido a una duración de los síntomas <6 semanas, sospechar de una infección viral (por ejemplo, Parvovirus o Enterovirus) o artritis de Lyme [5].

La clasificación *ACR-EULAR* 2010 incluye la ecografía, tomografía computarizada (TC) y la resonancia magnética (RM) como herramientas de imagen para establecer un diagnóstico precoz. La RM es la herramienta de imagen más precisa para la

detección de la AR temprana. Una RM con contraste puede generar un diagnóstico diferencial entre derrame articular y sinovitis, puede detectar erosiones e hipertrofias tempranas y es el estándar de oro para la detección de edema de médula ósea. Para los cambios tardíos que ocurren en las articulaciones, todas las herramientas de imágenes mencionadas anteriormente se pueden utilizar con buenos resultados [5].

Por otra parte, el desarrollo de la proteómica permite la identificación de paneles de proteínas para el diagnóstico precoz, así como en pacientes seronegativos con AR. La proteína amiloide A-4 (*SAA4*), la proteína 4 fijadora de retinol (*RBP4*), el angiotensinógeno (*AGT*) y la proteína fijadora de vitamina D (*VDBP*) son lo suficientemente precisas como para usarse como herramientas de diagnóstico [17].

Diagnóstico del daño endotelial en AR

Las pruebas utilizadas para evaluar la función endotelial microvascular no son adecuadas para su uso rutinario, debido a su carácter invasivo, motivo por el cual los biomarcadores séricos son de gran interés clínico, incluyendo *IL-1 β* , *IL-6* y *TNF- α* . Se han evaluado otros mediadores séricos considerados de utilidad como marcadores de la función endotelial microvascular (*ICAM1*, *VCAM1*, trombomodulina, E-selectina, factor von Willebrand, *VEGF*), sin embargo, no se ha encontrado asociación en AR [4].

Por otro lado, se ha observado que el número de células endoteliales circulantes (también considerado marcador de daño endotelial, ya que son expulsadas de la íntima por el proceso de la enfermedad) se ha encontrado elevado en pacientes con AR muy temprana en comparación con individuos sanos, lo que sugiere que el daño a las células endoteliales microvasculares se inicia muy temprano en el curso de la enfermedad [4].

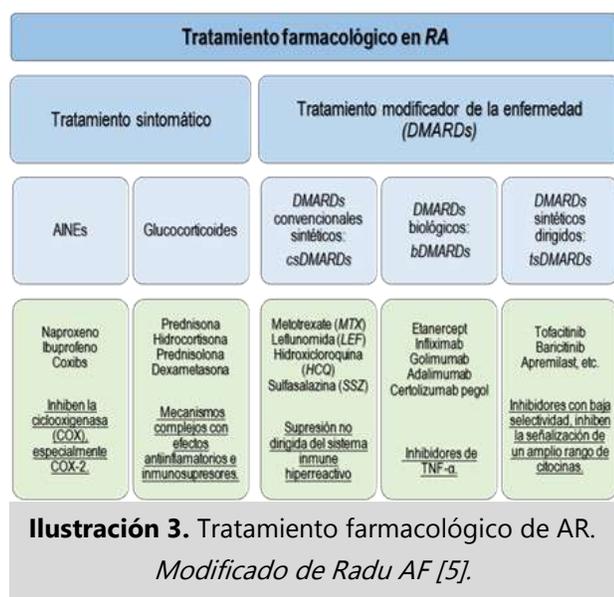
Si bien los mecanismos exactos responsables de la aparición y la progresión de la disfunción endotelial microvascular en la AR se desconocen, se ha demostrado que las medidas de disfunción endotelial microvascular, pero no macrovascular, proporcionan una capacidad de predicción de eventos cardiovasculares adicional a la de los sistemas de puntuación de eventos cardiovasculares. [19].

Otros marcadores de disfunción endotelial de

interés son las dimetilargininas o análogos de la L-arginina: dimetilarginina asimétrica (*ADMA*) y la dimetilarginina simétrica (*SDMA*); los marcadores de estrés oxidativo vascular: nitrotirosina, malondialdehído, mieloperoxidasa, carbonilos de proteínas y, por último, también se estudian los autoanticuerpos propios de la AR como posibles marcadores de disfunción endotelial, por desgracia, la información disponible actualmente no es suficiente para sustentar el uso de ningún biomarcador para el diagnóstico y seguimiento de la disfunción endotelial en AR [4].

Tratamiento de AR

Podemos dividir el tratamiento en dos partes: tratamiento sintomático y tratamiento modificador de la enfermedad (*DMARDs*, *Disease modifying antirheumatic drugs*) (ver ilustración 3).



Lamentablemente, en algunos pacientes no es posible alcanzar los objetivos de remisión clínica / baja actividad de la enfermedad, y dicha dificultad se relaciona a múltiples factores, incluyendo la presencia de marcadores genéticos de gravedad como el *HLA-DRB1*, *TRAF1*, *PSORS1C1* y *microRNA 146a*, así como el momento de aparición de la enfermedad.

En dichos pacientes, los nuevos tratamientos modificadores de la enfermedad juegan un papel esencial como futuras dianas terapéuticas. Se han mencionado, además, los beneficios de la dieta mediterránea, baja ingesta de sal, el consumo de cacao, la curcumina y la actividad física, sin

embargo, se requieren más estudios, para avalar su efectividad [18].

Tratamiento de comorbilidades vasculares en AR

Para minimizar la morbilidad y la mortalidad CV, además de controlar la actividad de la enfermedad se deben controlar los factores de riesgo CV, así como afecciones concomitantes (p. ej., dejar de fumar, regular el peso, controlar la presión arterial, la ingesta de lípidos, aterosclerosis, etc.) [14].

Existen algunos estudios que han señalado que no existe una correlación entre la actividad de la enfermedad, el tiempo de evolución de la enfermedad, los niveles de proteína C reactiva (PCR) o de la velocidad de sedimentación globular (VSG), y la enfermedad CV, sin embargo, han dilucidado efectos benéficos de las terapias antirreumáticas en la función endotelial asociada a AR [4].

Mangoni A. y col. realizaron una evaluación del índice de hiperemia reactiva (*RHI*) de pequeñas arterias digitales después de un estímulo isquémico mediante tonometría de amplitud de pulso (*PAT*) en 868 pacientes con AR, esto con el objetivo de conocer el efecto endotelial de los fármacos modificadores de la enfermedad en AR. Los resultados mostraron que los inhibidores de *TNF- α* y la hidroxicloroquina pueden contrarrestar los efectos negativos en la función endotelial causados por la AR. Por el contrario, los usuarios de otros *DMARDs* no biológicos como: sulfasalazina, hidroxicloroquina, metotrexato; o terapias no inhibidoras del *TNF- α* como: Tofacitinib, apremilast, etc., presentaron un *RHI* relativamente disminuido, por lo que se observó que no todos los tratamientos antirreumáticos presentan la misma efectividad para el control de la disfunción endotelial [19].

Conclusión

Tras nuestra revisión bibliográfica concluimos que, de los diversos factores de riesgo relacionados a la AR, el más importante es el componente genético, especialmente el antígeno leucocitario humano, en particular *HLA-DRB1*. Reconocer esta fuerte asociación, así como un conocimiento más amplio sobre la actividad de la enfermedad y de las afectaciones extra-articulares, como lo es el daño endotelial, nos permitirá acercarnos a los objetivos principales del tratamiento en pacientes diagnosticados con AR, que son una disminución de

la mortalidad y mejora de la calidad de vida, por ello la importancia de un diagnóstico temprano.

Cabe mencionar que, el detectar otros factores de riesgo fuera del componente genético, como son la enfermedad periodontal, el tabaquismo o la dieta occidental, permiten reconocer la importancia de la prevención a través el fomento de hábitos de vida saludable.

En cuanto al diagnóstico encontramos que se incluye la ecografía, tomografía computarizada y la resonancia magnética como herramientas de imagen para establecer un diagnóstico precoz, así como la identificación de marcadores biológicos como lo son el *RF* y *ACPA* que pueden ayudar al diagnóstico oportuno, incluyendo pacientes con *AR seronegativa*.

Finalmente, existen dos vías de tratamiento, sintomática y modificadora de la enfermedad. Entre los medicamentos que han mostrado protección cardiovascular y reducción del daño endotelial en por lo menos un estudio se encuentran la hidroxiclороquina y los inhibidores de *TNF-α*, existiendo la necesidad de más ensayos clínicos a gran escala que mejoren la información disponible para el manejo de la *AR* y la enfermedad vascular asociada.

Referencias bibliográficas

1. Loscalzo J, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Longo D, Jameson JL. Harrison principios de medicina interna; Capitulo 358 Artritis reumatoide. McGraw Hill Education S.A de C.V; 2022.
2. Deane KD, Holers VM. The natural history of rheumatoid arthritis. Clin Ther [Internet]. 2019;41(7):1256–69. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinthera.2019.04.028>
3. England BR, Thiele GM, Anderson DR, Mikuls TR. Increased cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: mechanisms and implications. BMJ. 2018 Apr 23;361:k1036. doi: 10.1136/bmj.k1036. PMID: 29685876; PMCID: PMC6889899.
4. Bordy R, Totoson P, Prati C, Marie C, Wendling D, Demougeot C. Microvascular endothelial dysfunction in rheumatoid arthritis. Nat Rev Rheumatol [Internet]. 2018;14(7):404–20. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/s41584-018-0022-8>
5. Radu AF, Bungau SG. Management of Rheumatoid Arthritis: An Overview. Cells. 2021 Oct 23;10(11):2857. doi: 10.3390/cells10112857. PMID: 34831081; PMCID: PMC8616326.
6. Van der Woude D, van der Helm-van Mil AHM. Update on the epidemiology, risk factors, and disease outcomes of rheumatoid arthritis. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2018 Apr;32(2):174-187. doi: 10.1016/j.berh.2018.10.005. Epub 2018 Nov 16. PMID: 30527425.
7. Padyukov L. Genetics of rheumatoid arthritis. Semin Immunopathol. 2022 Jan;44(1):47-62. doi: 10.1007/s00281-022-00912-0. Epub 2022 Jan 27. PMID: 35088123; PMCID: PMC8837504.
8. Rojano Rada J, Fernández Mestre M, Ramírez Morales C. Effect of epigenetics on rheumatoid arthritis. Medwave [Internet]. 2023;23(03):e2619–e2619. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.5867/medwave.2023.03.2619>
9. Smolen JS, Aletaha D, Barton A, Burmester GR, Emery P, Firestein GS, et al. Rheumatoid arthritis. Nat Rev Dis Primers [Internet]. 2018;4(1). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/nrdp.2018.1>
10. Scherer HU, Häupl T, Burmester GR. The etiology of rheumatoid arthritis. J Autoimmun. 2020 Jun;110:102400. doi: 10.1016/j.jaut.2019.102400. Epub 2020 Jan 22. PMID: 31980337.
11. Volkov M, van Schie KA, van der Woude D. Autoantibodies and B Cells: The ABC of rheumatoid arthritis pathophysiology. Immunol Rev [Internet]. 2020;294(1):148–63. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/imr.12829>
12. Rawla P. Cardiac and vascular complications in rheumatoid arthritis. Reumatologia [Internet]. 2019;57(1):27–36. Available from: <http://dx.doi.org/10.5114/reum.2019.83236>
13. DynaMed. Rheumatoid Arthritis (RA). EBSCO Information Services. Accessed 10 de septiembre de 2023. <https://www.dynamed.com/condition/rheumatoid-arthritis-RA>
14. Maiuolo J, Muscoli C, Gliozzi M, Musolino V, Carresi C, Paone S, Ilari S, Mollace R, Palma E, Mollace V. Endothelial Dysfunction and Extra-Articular Neurological Manifestations in Rheumatoid Arthritis. Biomolecules. 2021 Jan 10;11(1):81. doi: 10.3390/biom11010081. PMID: 33435178; PMCID: PMC7827097.
15. Figus FA, Piga M, Azzolin I, McConnell R, Iagnocco A. Rheumatoid arthritis: Extra-articular manifestations and comorbidities. Autoimmun Rev. 2021 Apr;20(4):102776. doi: 10.1016/j.autrev.2021.102776. Epub 2021 Feb 17. PMID: 33609792.
16. Bullock J, Rizvi SAA, Saleh AM, Ahmed SS, Do DP, Ansari AR, et al. Rheumatoid arthritis: A brief overview of the treatment. Med Princ Pract [Internet]. 2018;27(6):501–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1159/000493390>
17. Mun S, Lee J, Park M, Shin J, Lim MK, Kang HG. Serum biomarker panel for the diagnosis of

rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2021 Jan 18;23(1):31. doi: 10.1186/s13075-020-02405-7. PMID: 33461622; PMCID: PMC7812661.

18. Conigliaro P, Triggianese P, De Martino E, Fonti GL, Chimenti MS, Sunzini F, et al. Challenges in the treatment of rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev* [Internet]. 2019;18(7):706–13. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2019.05.007>
19. Mangoni AA, Woodman RJ, Piga M, Cauli A, Fedele AL, Gremese E, et al. Patterns of anti-inflammatory and immunomodulating drug usage and microvascular endothelial function in rheumatoid arthritis. *Front Cardiovasc Med* [Internet]. 2021;8. Available from: <http://dx.doi.org/10.3389/fcvm.2021.681327>.



Manejo del accidente cerebrovascular isquémico agudo

Management of acute ischemic stroke

Cipatly Isabel Pacheco-Pérez^{1*}

¹Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara, Guadalajara, México.

Editado por:

María Fernanda Barboza-Dávalos.
Departamento de Biología Molecular y
Genómica del Centro Universitario de
Ciencias de la Salud, Universidad de
Guadalajara, México.

Revisado por:

Francisco Javier Rivas-Ruvalcaba.
Unidad de Movimientos Anormales y
Enfermedades Neurodegenerativas,
Antiguo Hospital Civil de Guadalajara
"Fray Antonio Alcalde", Guadalajara,
México.

*Correspondencia

Cipatly Isabel Pacheco-Pérez. Correo:
cipatlyisabelpp@gmail.com

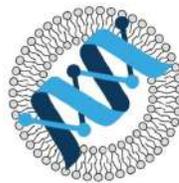
Recibido: 20 de noviembre, 2023

Aceptado: 31 de diciembre, 2023

Publicado: 3 de enero, 2024

Cómo citar este artículo:

Pacheco-Pérez CI. Manejo del
accidente cerebrovascular isquémico
agudo. Ósmosis Revista Médica
Estudiantil. 2024;(3):41-53.



Departamento de
Biología Molecular y
Genómica CUCEJ UdeG



La propiedad intelectual de este artículo le pertenece a los autores. "Ósmosis Revista Médica Estudiantil" es una revista de libre acceso y se rige completamente bajo el criterio legal de *Creative Commons* en su licencia Atribución-No Comercial-Sin Derivadas 4.0 Internacional ([CC BY-NC-ND 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)).

Resumen

El accidente cerebrovascular (ACV) es la primera causa de discapacidad y la segunda causa de mortalidad a nivel mundial. De entre sus etiologías, >70% de los ACV son de tipo isquémico. Debido al impacto del ACV isquémico agudo en la salud pública, se pretende que todos los médicos, incluyendo a los profesionistas en formación, conozcan el manejo del ACV claramente. Ya que el pronóstico depende en gran medida de la demora en la instauración del tratamiento, es primordial la atención médica temprana. El manejo durante la fase aguda de esta enfermedad potencialmente mortal se basa en el diagnóstico y la terapia de reperfusión aguda. Entre los estudios de neuroimagen, la tomografía computarizada (TC) es de las más empleadas por su accesibilidad y bajos costos, si bien cada vez es más amplio el uso de otras modalidades con mejor rendimiento diagnóstico. En cuanto al tratamiento de reperfusión, este tiene dos vertientes principales, la trombólisis farmacológica y la terapia endovascular (TEV). Ambas con sus correspondientes indicaciones, restricciones y ventanas terapéuticas.

Palabras clave: Accidente cerebrovascular (ACV) isquémico; Estudio de imagen; Evaluación prehospitalaria; Revisión narrativa; Terapia de reperfusión aguda.

Introducción

El accidente cerebrovascular (ACV) es la primera causa de discapacidad en el mundo [1-8] y ocupa la segunda causa de mortalidad después del infarto agudo al miocardio [1, 4, 9-11]. De acuerdo con los datos del Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI) y al autor Arauz Góngora, los decesos predominantemente ocurren en hombres de más de 65 años [12]. Se estima que en nuestro país ocurren 118 casos de ACV por cada 100,000 habitantes, es decir, 170 mil nuevos casos por año. Respecto a esta incidencia, se reporta que el 20% fallece en los primeros 30 días, y 7 de cada 10 sobreviven con alguna discapacidad [12]. La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima un aumento del 27% en la incidencia del ACV en los próximos 25 años, esto en concordancia con la esperanza de vida creciente que presenta la población a nivel mundial [1, 7, 13].

El ACV es definido por la OMS como un síndrome clínico de instauración rápida con manifestaciones focales que perduran más de 24 horas [14]. Aproximadamente >70% de los ACV son de tipo isquémico, es decir, su origen yace en la interrupción del flujo sanguíneo que sufre una región del tejido cerebral [2, 3, 13, 15]. Para conocer la causa del ictus isquémico se puede utilizar la clasificación del ensayo clínico TOAST (por sus siglas en inglés) para el tratamiento de los ACV agudos, la cual identifica 5 posibles mecanismos fisiopatológicos: aterosclerosis de grandes vasos, cardioembolismo, oclusiones de pequeños vasos, ACV por otra causa determinada y ACV de etiología indeterminada [3].

Se ha demostrado que los protocolos para ACV que involucran tanto a servicios médicos de urgencia prehospitalarios como a equipos multidisciplinarios

Abstract

Stroke (Cerebrovascular Accident or CVA) is the leading cause of disability and the second leading cause of mortality worldwide. Among its etiologies, >70% of strokes are ischemic. Due to the impact of acute ischemic stroke on public health, it is intended that all physicians, including those in training, have a clear understanding of stroke management. Since the prognosis largely depends on the prompt initiation of treatment, early medical attention is crucial. Management during the acute phase of this potentially fatal condition is based on the diagnosis and acute reperfusion therapy. Among neuroimaging studies, computed tomography (CT) is widely used due to its accessibility and low costs, although other modalities with better diagnostic performance are increasingly being employed. Regarding reperfusion therapy, there are two main approaches: pharmacological thrombolysis and endovascular therapy (EVT). Each has its corresponding indications, restrictions, and therapeutic windows.

Keywords: Acute reperfusion therapy; Imaging; Ischemic stroke; Prehospital assessment; Review

intrahospitalarios son cruciales para reducir los efectos devastadores a largo plazo del ACV [17]. La frase "el tiempo es cerebro" denota lo fundamental que es la optimización del tiempo durante el manejo del ACV [3, 4, 8, 16, 17]. En principio, el manejo agudo del ACV depende de un rápido reconocimiento de los síntomas por parte del equipo de primer contacto (médicos generales y urgenciólogos) en un servicio de Urgencias [8, 18]. Posteriormente a este paso inicial, se requiere de la derivación a un centro especializado en ACV, donde se elegirán a los candidatos para reperusión con activador tisular del plasminógeno recombinante (r-tPA, por sus siglas en inglés) y aquellos que, como tratamiento primario o subsecuente a la trombólisis farmacológica, necesitarán de trombectomía mecánica para reducir la morbimortalidad [8, 15, 17].

Esto subraya la necesidad de una red de atención basada en la cooperación entre hospitales de diferentes niveles asistenciales y servicios prehospitalarios que permita ofrecer un abordaje al paciente acorde a la gravedad de su padecimiento [6]. Para otorgar un tratamiento rápido y eficaz es necesario promover la educación comunitaria para el reconocimiento del ACV isquémico, así como fomentar en la comunidad médica de primer contacto el dominio de los pasos imprescindibles en el tratamiento pre e intrahospitalario [10, 17].

Se presenta a continuación una revisión bibliográfica sobre el ACV isquémico y sus signos pivote, métodos diagnósticos y protocolos de abordaje inicial y especializado; con un especial enfoque en los conocimientos básicos a dominar en las áreas de primer contacto prehospitalarias, hasta

la atención en el servicio de Urgencias y en los centros especializados. Esto, con el objetivo de lograr que estudiantes y médicos de todos los niveles estén familiarizados con el manejo inicial del ACV isquémico, punto crucial para disminuir la incidencia de la morbimortalidad a corto y largo plazo.

Metodología

Se realizó una búsqueda en la base de datos PubMed utilizando los siguientes términos y operadores booleanos "*Acute cerebrovascular injury (ACV) AND Specialized centers*", "*ACV AND scales for stroke management*", "*ACV AND emergency management*", "*ACV AND Signs and symptoms*", "*ACV AND paraclinical studies*", "*ACV AND imaging studies*", "*ACV AND stroke management team*", "*ACV AND Endovascular treatment*", "*ACV AND thrombolytic treatment*", "*Alteplase*", "*Tenecteplase*", "*Ischemic stroke*" y "*Labetalol AND stroke*". También se consultaron las guías de la Asociación Americana del Corazón (AHA, por sus siglas en inglés) y de la Asociación Americana del Ictus (ASA, por sus siglas en inglés) correspondientes al manejo del ACV isquémico. Se incluyeron revisiones bibliográficas y sistemáticas con metaanálisis sobre las intervenciones terapéuticas en pacientes con ACV isquémico publicadas entre el 2019 y 2022 escritas en inglés o español.

La búsqueda inicial arrojó un total de 14,285 resultados de los cuales se preseleccionaron 35 revisiones sistemáticas/metaanálisis y revisiones bibliográficas tras la lectura de los títulos y los resúmenes. Para los datos epidemiológicos se

obtuvo información de la página oficial de la Secretaría de Salud. También se hizo una revisión de la guía de práctica clínica mexicana emitida por el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) publicada en 2017. Finalmente, aplicando los criterios de elegibilidad mencionados anteriormente, 24 referencias fueron incluidas en la presente revisión.

1. Manejo prehospitario

El manejo agudo del ACV isquémico se divide típicamente en dos fases: en el entorno prehospitario y en el intrahospitalario. En la primera instancia, se tiene por objetivo el reconocimiento rápido y eficaz por parte de los paramédicos de los síntomas de ictus [6, 10, 17].

1.1 Escalas de ACV prehospitarias

Las escalas neurológicas son herramientas de gran relevancia pues permiten detectar síntomas sugerentes de un ACV desde el medio prehospitario, y con ello guiar tanto a paramédicos como al personal médico de Urgencias en el triaje de pacientes con ictus agudo [10, 15]. De forma similar, dichas escalas deben ser empleadas de forma sistemática al ingreso a Urgencias, previo al tratamiento de reperfusión y en intervalos establecidos con el propósito de evaluar los casos de mejoría o de deterioro neurológico [6].

Actualmente, entre los instrumentos validados y estandarizados para la atención prehospitaria se incluye FAST (*Face, Arm, Speech, Time*), que corresponde a la más usada para diagnosticar e iniciar el abordaje del ictus isquémico [10, 15, 17]. Si bien, su utilidad para diagnosticar ACV en la circulación posterior es del 30%, tiene un alto rendimiento diagnóstico para los ictus de localización anterior [10]. Esta escala cuenta con varias versiones modificadas, como:

- **ACT-FAST:** Triage clínico realizado en ambulancia para el tratamiento de ACV agudos [17].
- **G-FAST:** Se complementa con la evaluación de la mirada (*gaze* [G]) [10].
- **BE-FAST:** Para ACV de circulación posterior. Se evalúa el balance (B) y la visión (*eyes* [E]) [10].
- **FAST-ED:** Se incluye desviación ocular (*eye deviation* [E]) y anosognosia (*denial/neglect* [D]). Esta ha demostrado ser de utilidad para reconocer el ACV relacionado con la oclusión

arterial de grandes vasos (OAGV) y determinar los posibles candidatos para revascularización mecánica (trombectomía) [10].

No obstante, la escala de evaluación prehospitaria de ACV Los Ángeles (LAPSS, por sus siglas en inglés), que evalúa la edad del paciente (>45 años), historia de crisis epilépticas, la duración de los síntomas (<24 h), la movilidad conservada, el nivel de glucemia y los déficits unilaterales en brazo, mano o cara, ha resultado superior a la escala de FAST como herramienta diagnóstica por su alta sensibilidad y especificidad [10, 17]. Otras escalas de uso común en el ámbito prehospitario son la escala austriaca de ACV (APSS, por sus siglas en inglés), la escala del ictus de los Institutos Nacionales de la Salud abreviada para el equipo de Urgencias (sNIHSS-EMS, por sus siglas en inglés), la escala de ACV de 3 ítems (3I-SS, por sus siglas en inglés) y la escala prehospitaria de Cincinnati (CPSS, por sus siglas en inglés) [6, 10, 17]. Cabe mencionar que, a pesar de la variedad de herramientas disponibles para la identificación temprana de ACV, en el 30% de los casos el uso de estas escalas no logra reconocerlo de forma adecuada [10].

Aunque la comprobación de la localización exacta del ictus se realiza por medio de estudios de imagen, para determinar el tratamiento óptimo (trombectomía mecánica o fibrinólisis) y planificar el traslado de los pacientes candidatos a un centro mejor capacitado en el caso de estar indicado, es conveniente emplear escalas que permitan estimar la probabilidad de un ACV por OAGV. En suma a la escala FAST-ED, la Evaluación Rápida de Oclusión Arterial (RACE, por sus siglas en inglés), predice con alta sensibilidad la OAGV con una puntuación ≥ 4 . La cual se calcula a partir de los cinco ítems establecidos: parálisis facial, paresia braquial, paresia crural, desviación oculocefálica y afasia/agnosia [6, 10, 13, 17]. De cualquier forma, aproximadamente en el 20% de casos de ACV de grandes vasos las escalas fallan en el diagnóstico [10].

Para los mimetizadores de ictus, se cuenta con recursos para diferenciar correctamente entre los casos donde la focalización neurológica se debe a un ACV isquémico de los que tienen una etiología distinta. Como el sistema para el reconocimiento de ACV en la sala de Urgencias ROSIER (por sus siglas en inglés), mismo que tiene superioridad ante las

escalas FAST, CPSS y LAPSS. Según la ASA, el único estudio indicado para realizar en el contexto prehospitalario es la glucemia capilar, para así descartar la hipoglucemia (<60 mg/dL) como mimetizador de ictus [3, 8, 15, 17].

1.2 Modelos de derivación de pacientes

Existen distintos modelos de derivación de pacientes. Entre estos, el modelo "*drip-and-ship*" busca priorizar la trombólisis al recomendar el traslado del paciente al servicio de Urgencias más cercano; mientras que el modelo "*mothership*", apoya el transporte directo al hospital de tercer nivel de atención donde se pueda llevar a cabo todo el proceso asistencial, desde el diagnóstico hasta cualquier tipo de terapia de reperfusión [6]. En cualquiera de los dos escenarios, los servicios paramédicos deben notificar al servicio de Urgencias y/o al centro de atención especializado del traslado de un paciente con sospecha de ACV para su ingreso hospitalario, ya que se ha demostrado que esto reduce el tiempo de espera para la trombólisis (tiempo puerta-aguja) [3].

2. Manejo en el servicio de Urgencias

Una vez que se sospecha de ictus agudo, los pacientes deben ser admitidos inmediatamente en el medio hospitalario para vigilar el posible deterioro neurológico temprano y prevenir complicaciones secundarias [8]. Con el objetivo de obtener una evaluación y clasificación rápidas de los pacientes para el tratamiento agudo, se debe asignar un equipo multidisciplinario para el manejo del ACV, comprendido por médicos de urgencias, neurología, neurointervencionismo y radiología, equipo de enfermería, y por personal de farmacia y laboratorio [17]. La activación inmediata del Código Ictus (CI) busca la obtención de atención rápida para facilitar el acceso a los tratamientos de reperfusión en el menor tiempo posible [6, 17].

Como primer paso del CI, el equipo debe prepararse para recibir al paciente en el servicio de Urgencias. Aquí, una primera valoración del paciente es realizada y, en conjunto con el equipo prehospitalario, se intercambia información sobre el inicio de los síntomas, la clínica y los antecedentes patológicos del paciente. Todo esto a la par que se prioriza la solicitud de una tomografía computarizada (TC) [6, 15].

Además, como en cualquier otra situación de urgencia, es necesario practicar de inmediato una

revisión general del paciente y valoración del nivel de conciencia; aquí, los hallazgos obtenidos de la evaluación inicial, los signos vitales, y el estado de la vía aérea, respiración y circulación (ABC, por sus siglas en inglés) dirigen las decisiones médicas [8, 17]. La evaluación del estado de conciencia incluye la Escala de Coma de Glasgow, la cual evalúa los 3 parámetros clínicos de apertura ocular, respuesta verbal y motora [10]. Ya que los pacientes con Glasgow <8 tienen riesgo de broncoaspiración e hipoventilación, se opta por la intubación endotraqueal para proteger la vía aérea y mantener la oxigenación. Como otra medida general en estos pacientes, en caso de requerirse, se debe administrar oxígeno para mantener una saturación de este en $\geq 94\%$. También se debe identificar y controlar la fiebre (temperatura $>38\text{ }^{\circ}\text{C}$) en caso de presentarse [17].

En el caso de que exista indicación para la trombólisis farmacológica, la presión arterial sistólica (PAS) debe mantenerse ≤ 185 mmHg y la presión arterial diastólica (PAD) ≤ 110 mmHg; de no ser así, el riesgo de una hemorragia intracraneal (HIC) se hace significativo. En aquellos casos refractarios al manejo antihipertensivo vía oral, se puede optar por antihipertensivos vía intravenosa (IV) con monitorización continua [3, 8, 17].

Las recomendaciones actuales prescriben nicardipino o labetalol como tratamientos de primera línea en este escenario debido a su bajo costo y disponibilidad. En un metaanálisis se encontró que no existe diferencia significativa respecto a la eficacia para reducir la tensión arterial (TA) entre labetalol y nicardipino. Aunque los autores remarcaron que el nicardipino demostró cumplir las metas de TA en menor tiempo que el labetalol, los pacientes presentaron mayor incidencia de efectos adversos con este fármaco a diferencia del labetalol [19].

Para los pacientes que se someterán a trombectomía, la PAS se debe mantener entre 150 y 180 mmHg antes de la reperfusión [3]. Al contrario, en aquellos que no reciben ninguna terapia en agudo, el objetivo principal es mantener una perfusión arterial cerebral adecuada en las 24 h siguientes al inicio de los síntomas para evitar ACV recurrentes por hipoperfusión. Por esto, en dicho escenario las medidas antihipertensivas se implementan ante PAS >220 mmHg, con la intención de disminuirla gradualmente hasta niveles normotensos durante los siguientes días [3].

Como ya se había mencionado, el único estudio en sangre que se considera esencial en el abordaje inicial es la glucemia capilar. En segundo nivel de importancia, estudios como biometría hemática, pruebas de función renal, perfil de coagulación, medición de troponinas y electrocardiograma se indican según el criterio médico del equipo a cargo [3, 6, 8, 17].

3. Diagnóstico

Después de estabilizar al paciente, es necesario realizar una anamnesis precisa, con enfoque en el reconocimiento del inicio del ACV isquémico [3, 8, 17]. El conocer de forma inmediata el tiempo de evolución y determinar si el paciente se encuentra dentro de la ventana terapéutica para la reperfusión aguda resulta esencial en el ritmo de las investigaciones subsecuentes y las derivaciones simultáneas [3, 8, 17]. Para el caso específico de los ACV de inicio no presenciado, el tiempo de evolución comienza a partir de la última vez que el paciente se le ha observado neurológicamente íntegro (no cuando se descubre el ictus). Tal es el caso del "ictus del despertar" (25% de las veces), donde los pacientes previamente sanos despiertan con déficit neurológico [8, 17].

3.1 Escalas de ACV en el servicio de Urgencias

En este caso, la escala del ictus de los Institutos Nacionales de la Salud (NIHSS, por sus siglas en inglés), representa el principal instrumento a emplearse dentro de los primeros 10 minutos siguientes a la llegada del paciente al servicio de Urgencias [3, 8, 10]. Esta es la mejor escala clínica estandarizada para orientar sobre la severidad del deterioro neurológico asociado al ACV, lo cual facilita la comunicación entre el equipo médico [3, 8, 10, 13, 15, 17]. En contraste, en el medio extrahospitalario su uso es poco extendido, por el tiempo que requiere y la necesidad de un mayor entrenamiento [13].

La NIHSS cuenta con 11 ítems a través de los cuales se clasifica al ACV en leve, moderado y grave con puntuaciones de <5, 5 a 9 y 10 a 42, respectivamente. Como ventaja, se puede realizar rápido cuando se está adiestrado para ello y predecir resultados neurológicos a corto y largo plazo. Además, se puede utilizar por personal médico no involucrado con el servicio de Neurología [17]. Esta escala favorece la identificación de los pacientes con potencial para beneficiarse de la

terapia de reperfusión, y permite estimar el territorio arterial afectado en el ACV (ej., circulación anterior o posterior) en conjunto con la localización (ej., cortical o lacunar; hemisferio izquierdo o derecho) [3, 8]. Subsecuente a la evaluación inicial, se aplica esta escala nuevamente durante la estancia hospitalaria para dar seguimiento de forma objetiva el estado neurológico del paciente, incluso después de la terapia de reperfusión [3].

No obstante, este instrumento tiene algunas limitaciones aún en proceso de perfeccionar, ya que casi no considera signos característicos del infarto del hemisferio derecho, por lo que podría pasar por alto lesiones en dicha zona; tampoco evalúa los nervios craneales a detalle; subestima la gravedad de la enfermedad en pacientes con infarto del tronco del encéfalo o del cerebelo; presenta una puntuación menos fiable en pacientes con disfunción cognitiva; y, por último, algunos síndromes isquémicos no se reflejan con exactitud en la NIHSS, en particular los ACV de circulación posterior [3, 8, 10, 13, 17].

Por lo anterior, la AHA ha desarrollado la POST-NIHSS, una versión modificada de la escala para la valoración de la circulación posterior, que incluye entre sus ítems la ataxia y signos bulbares. Los elementos adicionales se pueden realizar fácilmente junto a la cama. La ataxia troncal se puede evaluar cuando no es posible valorar la marcha; la prueba de tos voluntaria y el escrutinio de disfagia, asociadas a la falta de coordinación de movimientos del tronco, se evalúan con el paciente en posición vertical [20].

Con fines terapéuticos, la escala de Rankin modificada (mRS, por sus siglas en inglés) es útil para medir el grado de discapacidad neurológica funcional (realización de actividades de la vida diaria) en pacientes con déficit neurológico por ACV u otras causas. Según las pautas de la AHA y la ASA, los pacientes con una puntuación de Rankin modificada ≥ 2 no son candidatos elegibles para la trombectomía mecánica, ya que tienen menos probabilidades de lograr una mejora significativa en el estado funcional aún después de una intervención de este tipo [10, 17].

3.2 Neuroimagen

Gracias a su costo-efectividad y a su alta disponibilidad, la tomografía computarizada sin contraste (TCSC) es la más usada. Esta desempeña un papel fundamental a la hora de determinar la

mejor vía de tratamiento para los pacientes que padecen ACV, pues posee un alta especificidad (1.00; Intervalo de Confianza [IC] 95% 0.94-1.00) que permite detectar los casos de hemorragias intraparenquimatosas o hemorragia subaracnoidea aguda (HSA), así como identificar la ubicación de la oclusión, del núcleo isquémico y de la zona de penumbra [3, 8, 17, 21, 22]. De acuerdo con el tiempo puerta-imagen propuesto, esta modalidad de imagen debe realizarse en los pacientes con ACV isquémico en los primeros 20 minutos de estancia en el servicio de Urgencias [3, 17].

Sin embargo, acorde a su sensibilidad limitada (0.39; IC 95% 0.16-0.69), hasta un 60% de todos los casos presentan TCSC normales en las primeras horas del infarto [22]. Lo cual se debe a que el cambio en el contenido neto de agua del tejido cerebral, secundario a la atenuación del parénquima, se visibiliza en la tomografía hasta horas después del inicio de los síntomas [8]. Conocer en el menor tiempo posible la ubicación exacta y la progresión de la lesión es fundamental para el tratamiento clínico, por lo que la TCSC está en desventaja comparada con otros estudios de neuroimagen [5].

Ante los ACV con <6 h de evolución, la frecuencia de hallazgos observables en la TCSC es del 61%, y dicho porcentaje aumenta progresivamente con el paso de las horas. Si bien durante la etapa aguda del ACV, la TCSC generalmente no refleja cambios patológicos, es posible observar signos sutiles de isquemia temprana, incluida la pérdida de diferenciación de la sustancia gris-blanca, edema cortical, hipodensidad secundaria a edema citotóxico, pérdida de la integridad del núcleo lenticular, el signo de la arteria cerebral media (ACM) hiperdensa, y el borramiento del surco [3, 8, 17, 21]. En este sentido, la evidencia temprana de infarto en la TCSC sugiere un peor pronóstico con un resultado funcional deficiente [3].

En la práctica clínica, se utiliza la escala del programa de Alberta para la TC temprana en ACV (ASPECTS, por sus siglas en inglés) para evaluar por medio de la TCSC la extensión de los cambios isquémicos tempranos en el territorio de la ACM [4, 8, 17, 21]. El sistema ASPECTS incluye 10 regiones de interés del territorio de la ACM que se distribuyen hacia el exterior, desde los ganglios basales hasta la corteza. Por cada región anormal, es decir, con pérdida de diferenciación o hipoatenuación de la

materia gris-blanca, se resta 1 punto a la puntuación basal de 10; de esta forma, un total cercano o igual a 0 indicará cambios isquémicos extensos y pocas probabilidades de recuperación después de la terapia de reperfusión [3, 4, 17]. Un ASPECTS ≤ 7 se ha asociado con dependencia funcional y muerte posterior a tres meses, con una sensibilidad de 78% y especificidad de 96% [3].

Considerando que ASPECTS es una escala enfocada en el territorio de la ACM, para los ACV con involucro de la circulación posterior se propuso el sistema pc-ASPECTS (por sus siglas en inglés) para la evaluación de regiones de la arteria basilar, como el tálamo, el cerebelo, la arteria cerebelosa posterior y la protuberancia. Aunque inicialmente fue desarrollado para evaluar los hallazgos por medio de TC, se puede aplicar a imágenes obtenidas por resonancia magnética (RM) ponderada por difusión (*diffusion-weighted imaging* [DWI]). Puesto que esta modalidad de estudio tiene un mayor rendimiento diagnóstico que la TCSC para detectar ACV, se le considera el estándar de oro para diagnosticar y estratificar la severidad del ictus isquémico [17].

La RM tiene una sensibilidad mucho mayor para la isquemia que la TC, particularmente en ACV menores [3]. Aunque dicho estudio permite predecir resultados adversos a corto y largo plazo, existen desventajas para usar la RM de forma generalizada, sobre todo por su disponibilidad limitada, una mayor cantidad de tiempo invertido para obtener las imágenes, los precios elevados, y las precauciones que son obligatorias de tomar en todos los pacientes por la posibilidad de contraindicaciones o de intolerancia al estudio. No obstante, numerosas instituciones han demostrado la factibilidad de la RM como estudio de primera elección en el ACV una vez que se solventan dichas barreras [17].

Para estudiar la zona del núcleo infartado (tejido isquémico irreversible) y la penumbra (tejido hipoperfundido) en las primeras horas del ACV (≤ 3 h) existen varias técnicas diferentes. Las imágenes de perfusión cerebral por TC (PTC), por ejemplo, se han utilizado para seleccionar a aquellos pacientes que se presentan más allá de una evolución de 4.5 h y hasta 6 h, o con inicio desconocido de los síntomas, que pueden beneficiarse de las estrategias de reperfusión y del tratamiento endovascular (TEV) [1, 3, 4, 17, 21, 23]. La PTC se realiza administrando

medio de contraste vía IV en bolo para visibilizar la circulación cerebral. Con esto, se posibilita determinar en varias proyecciones el volumen, tiempo medio de tránsito (MTT, por sus siglas en inglés), tiempo hasta la opacificación máxima (TTP, por sus siglas en inglés) y tiempo hasta la función residual máxima (Tmax, por sus siglas en inglés) del flujo cerebral de arterias y venas intracraneales. Gracias al medio de contraste que recorre el espacio intravascular, se definen las áreas cerebrales con volumen o flujo sanguíneo severamente reducido (infarto central) y las áreas cerebrales con prolongación de MTT o Tmax con volumen cerebral conservado (penumbra) [17]. Una de sus desventajas es que la PTC tiene baja sensibilidad (50%) para detectar infartos lacunares, lo que puede excluir a estos pacientes de recibir tratamiento [21].

En los centros especializados donde los estudios de perfusión no están disponibles, la RM es una forma aceptada de evaluación de la extensión real del ACV. El desajuste o discrepancia encontrados entre la técnica DWI y las imágenes por recuperación de inversión atenuada de fluido (FLAIR, por sus siglas en inglés) son de utilidad para este propósito. En esta secuencia de estudios, la zona de penumbra se confirma cuando un patrón de isquemia temprana se refleja como hiperintensidad en DWI, mientras que en FLAIR se encuentra ausente; la zona infartada, por su parte, corresponde a hallazgos concordantes en ambas modalidades de RM [3, 17, 24]. Por otro lado, la angiografía por RM realizada con la técnica de etiquetado de *spin* arterial (ASL, por sus siglas en inglés) es un método de neuroimagen de perfusión no contrastado que permite evaluar el estado de las arterias colaterales cerebrales, sus formas anatómicas y la dinámica del flujo sanguíneo en el polígono de Willis [1].

A pesar del grado de recomendación superior que presenta la trombólisis farmacológica a comparación de la trombectomía mecánica, previo a aquellos casos donde esta última modalidad es el tratamiento a seguir, la angiografía por TC (ATC) o por RM (ARM) de cráneo es el estudio de elección para la detección de oclusión o estenosis de los grandes vasos intracraneales por su excelente sensibilidad y especificidad; igualmente, cuenta con una eficacia diagnóstica de moderada a buena para la afectación en circulación colateral cerebral [1, 3, 4, 8, 17, 21]. Asimismo, tanto la ATC de cuello como de cráneo son útiles para evaluar la anatomía del arco aórtico y la estenosis u oclusión extracraneal [3, 17].

Lo cual resulta de utilidad en casos de disección aórtica, misma que es una contraindicación para la terapia de reperfusión IV, pero posible de valorar con la ATC [3].

4. Terapia de reperfusión aguda

Una vez que se ha ocluido la arteria cerebral en cuestión, los tejidos cerebrales hipoperfundidos (temporalmente sostenidos por el flujo colateral leptomeníngeo) corren el riesgo de sufrir un infarto permanente en caso de no reestablecerse el flujo sanguíneo. Dichos tejidos se conocen como penumbras isquémicas, y el objetivo del tratamiento del ACV es prevenir la conversión de la penumbra isquémica en infarto irreversible [3, 4, 5, 8, 17].

El tratamiento de reperfusión aguda se puede hacer mediante trombólisis farmacológica con la administración IV de un r-tPA o con TEV [3, 5].

4.1 Trombólisis farmacológica

En el caso de los pacientes con una puntuación NIHSS ≥ 5 y una evolución <4.5 h se indica trombólisis farmacológica [3]. La alteplasa es un r-tPA elegido para este propósito, mismo que actúa al escindir el plasminógeno en la superficie de los trombos y dando lugar a la plasmina, una poderosa enzima fibrinolítica endógena [8, 17, 23]. Como momento clave propio de esta terapia, durante el momento en el que se establecen las dos vías IV periféricas para administrar este fármaco es importante la obtención de una biometría hemática, un panel metabólico, un perfil de coagulación y la medición de troponinas, si no es que se ha realizado antes [3]. Ante casos con baja sospecha de coagulopatía, es posible administrar el r-tPA incluso antes de obtener los resultados del tiempo de protrombina (TP), el índice internacional normalizado (INR, por sus siglas en inglés), el tiempo parcial de tromboplastina activada (TPTa) y el recuento de plaquetas. En el caso de que los resultados clínicos con el fármaco resulten adversos, es indicativo suspender la trombólisis [3].

Las contraindicaciones absolutas y relativas del tratamiento del ACV con alteplasa de la AHA/ASA se describen en la Tabla 1. Estas deben ser evaluadas rápidamente, en la medida de lo posible, desde que se otorga las primeras atenciones en el medio prehospitalario. Como ya se ha mencionado, la TCSC es clave para descartar la presencia de hemorragias intracerebrales; mientras que la anamnesis, la exploración física y los estudios de

laboratorio permiten detectar las demás potenciales contraindicaciones para la terapia de reperfusión con r-tPA [8].

Gracias a los modelos animales se sabe que la reperfusión en la primera hora tiene el potencial de reducir al mínimo el tamaño de la zona infartada y la consecuente discapacidad [16]. Por lo que el objetivo es iniciar la alteplasa dentro de los primeros 60 minutos de estancia intrahospitalaria del paciente (puerta-aguja) [3, 17]. La dosis de alteplasa recomendada es de 0.9 mg/kg del peso corporal real, con dosis máxima de 90 mg. De esta dosis total, se administra el 10% en bolo durante 1 min y el resto en infusión de 1 h [3, 17]. Esto debido a que la

alteplasa tiene una vida media muy corta y su efecto terapéutico depende de su administración continua [23].

Las directrices del Reino Unido, así como las recomendaciones de la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA, por sus siglas en inglés), hacen ver que todos los pacientes menores de 80 años con síntomas incapacitantes deben ser considerados para el tratamiento con r-tPA dentro de las 3 h (y hasta las 4.5 h) siguientes a la aparición de los síntomas [8]. Esta ampliación en el tiempo límite fue anunciada por la AHA/ASA y la Academia Americana de Neurología (AAN) posterior a que la alteplasa demostrara en los ensayos clínicos ATLANTIS, ECASS -3 y NINDS mejorar el resultado funcional en el ACV isquémico hasta 4.5 h después del inicio de los síntomas sin aumento en las complicaciones [1, 3, 5, 8, 10, 17, 21].

Por su lado, la guía de práctica clínica de la Organización Europea del Ictus (ESO, por sus siglas en inglés) de 2021 sobre la terapia trombolítica recomienda el uso de alteplasa en los siguientes escenarios: 1) pacientes con una evolución del ACV de 4.5 a 9 h; 2) ante un ictus del despertar donde el paciente haya sido visto sin déficit neurológico por última vez hace >4.5 h y con hallazgos discordantes entre la zona infartada y la de penumbra en estudios de perfusión por TC o RM (lo que equivale a un beneficio esperado de restaurar el flujo arterial cerebral en la zona de penumbra); y 3) para quienes la TEV no se encuentra programada aún o indicada [1].

La tenecteplasa es un r-tPA con una eficacia similar a la alteplasa, pero con un mejor perfil de seguridad que esta (menor riesgo hemorrágico), mayor especificidad por la fibrina, inicio de acción más rápido y vida media más larga [1, 3, 23]. Además, la tenecteplasa tiene la ventaja de que solo se aplica en un bolo, sin necesidad de infusión posterior [1, 8, 23]. Aunque la tenecteplasa no demostró ser superior a la alteplasa cuando se administró en un estudio en bolo IV único de 0.4 mg/kg en pacientes con ACV isquémico menor, en ACV por oclusión de grandes vasos este r-tPA duplicó las tasas de reperfusión en el tratamiento previo a TEV con un mejor resultado funcional [3, 8, 23]. Por estas irregularidades en los resultados clínicos, su uso para el tratamiento del ACV aún no se encuentra aprobado por la FDA. La realización de nuevos ensayos clínicos adicionales es necesaria

Tabla 1. Contraindicaciones para la trombólisis farmacológica.

Contraindicaciones absolutas
PAS >185 mmHg o PAD >110 mmHg
INR >1.7
Uso de ACOD en las últimas 48 h
Plaquetas <100,000/mm ³
Sangrado interno activo
Cirugía intracraneal o intraespinal o TCE severo hace 3 meses
Malformaciones vasculares intracerebrales
Tumor cerebral
Hemorragia intracerebral previa
ACV isquémico hace 3 meses
Punción arterial en sitio no compresible hace 7 días
Endocarditis infecciosa
Contraindicaciones relativas
Rápida mejoría de los síntomas
Embarazo o post-parto inmediato (<14 días)
Aneurisma intracraneal no roto
Crisis convulsivas de nuevo inicio
Traumatismo extracraneal severo hace de 14 días
IAM hace 3 meses

Información de [8]. ACOD: anticoagulantes orales de acción directa; ACV: accidente cerebrovascular; IAM: infarto agudo al miocardio; INR: índice internacional normalizado; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica; TCE: traumatismo craneoencefálico.

para obtener una visión clara de los riesgos y beneficios de la tenecteplasa [3, 23].

Dentro de las complicaciones tempranas de la trombólisis farmacológica se incluye a la isquemia recurrente, edema cerebral o transformación hemorrágica del ictus, y la hemorragia en sitios extracraneales. La HIC sintomática, que oscila entre el 2-11% según las series de casos, es la complicación más temida de este tratamiento. Entre sus síntomas principales se incluye el deterioro neurológico repentino con alteraciones en la consciencia, cefalea intensa, náuseas y/o vómitos; la hemorragia asociada con daño neurológico significativo ocurre solamente en 1.9% de los pacientes tratados [1, 3, 6, 8, 17].

En este tipo de escenarios donde el empeoramiento clínico ocurre después de la administración del r-tPA, para identificar la causa del estado agravado se debe obtener nuevas neuroimágenes, una biometría hemática completa con recuento plaquetario, tipificación sanguínea, y un nuevo perfil de coagulación; asimismo, se opta por la detención de la infusión del fármaco hasta que sea posible establecer un abordaje terapéutico actualizado [3, 8]. El uso de crioprecipitados, ácido aminocaproico o ácido tranexámico pueden ser empleados para revertir el efecto de la alteplasa. Para esto, la infusión IV del crioprecipitado se mantiene hasta lograr un nivel de fibrinógeno sérico de 150 a 200 mg/dl [3].

Otro tipo de complicaciones son las reacciones de hipersensibilidad, como el angioedema (1.3-8%). Se ha referido que las personas que toman inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) tienen un mayor riesgo. Si bien la mayoría de los casos son leves y autolimitados, pueden ocurrir ataques graves que requieran asegurar la vía aérea hasta en el 1% de los pacientes tratados [1, 3, 6, 8, 17]. Una vez que se ha manejado la vía aérea, se debe suspender el r-tPA (junto al IECA en caso de estar presente), y administrar vía IV metilprednisolona, difenhidramina y famotidina; en caso de angioedema refractario se puede usar icatibant [3].

4.2 Terapia endovascular

A pesar del beneficio general del uso de r-tPA, esta terapia muestra tasas bajas de reperfusión y solo un 25% de posibilidades de obtener un buen resultado en el subgrupo de pacientes con

afectación de grandes vasos intracraniales proximales [8]. Por otro lado, el estrecho periodo para el uso del r-tPA y las contraindicaciones absolutas para escoger esta modalidad de terapia, hacen de la trombólisis farmacológica un tratamiento con limitaciones considerables [1, 5, 6, 8, 16]. En aquellos casos donde la trombólisis farmacológica no es elegible para ser el tratamiento, la TEV posee la capacidad de ofrecer una mejoría a corto y, potencialmente, a largo plazo [8].

Entre los tipos de abordaje para la TEV se incluye a la trombectomía mecánica como el estándar de atención para el ACV isquémico con oclusión de grandes vasos. Misma que se realiza habitualmente mediante un acceso femoral para acceder a la arteria ocluida y extraer el trombo [4, 17]. También comprende a la modalidad de angioplastia con balón, asociada o no a la implantación de un *stent* [6, 17].

Un puntaje mRS previa al ictus ≤ 2 (sin incapacidad o leve), edad ≥ 18 años, ASPECTS de 6 a 10, y el diagnóstico de un ACV isquémico incapacitante (definido como NIHSS ≥ 6) son los criterios de para la elección de la TEV [3, 4, 8, 17]. Puede considerarse, asimismo, a los pacientes con un NIHSS menor con síntomas funcionalmente incapacitantes (ej., afasia) y una alta probabilidad de oclusión vascular de alto riesgo [3, 8].

Si la neuroimagen confirma una oclusión arterial intracranial, en el caso de plantearse la reperfusión endovascular como tratamiento, el traslado del paciente a la sala de intervencionismo debe ser efectuado en el menor tiempo posible. Esto bajo la recomendación de realizar el procedimiento en un máximo de 90 minutos desde el ingreso del paciente [17]. Al igual que con el r-tPA, el beneficio de la TEV depende en gran medida del tiempo [8, 17]. La AHA, la ESO y el Instituto Nacional de Salud y Excelencia en la Atención (NICE, por sus siglas en inglés) del Reino Unido han recomendado realizar la TEV en adultos con ACV en la circulación anterior con máximo 6 h de evolución (ventana terapéutica temprana) [3, 4, 17].

La gran mayoría de trombectomías se realizan si la localización corresponde al segmento M1 de la ACM o al extremo distal de la arteria carótida interna (ACI), aunque en los centros especializados de ACV que cuentan con operadores experimentados no se limitan a estas únicas regiones. De esta manera, la trombectomía de

grandes vasos puede incluir ramas distales de la ACM (segmentos M2 y M3), ramas de la arteria cerebral anterior (segmentos A1 y A2) y la circulación posterior (arteria basilar y segmento P1 de la arteria cerebral posterior) [13, 17]. En caso de oclusión de grandes vasos de la circulación posterior, es posible realizar la trombectomía hasta 24 horas después del inicio de los síntomas [8].

En este sentido, cabe mencionar que el abordaje endovascular tiene como inconveniente su mayor complejidad. Esto implica que solo puede ser realizado en lugares donde se disponga tanto de un nivel organizacional como de los recursos materiales y humanos necesarios para el manejo de ACV [6]. Para los pacientes ingresados en un hospital sin capacidad de efectuar la TEV, pero elegibles para ambos tratamientos de reperfusión, las directrices 2022 de la ESO recomiendan la elección de la fibrinólisis farmacológica en primera instancia en simultáneo con el traslado rápido a un centro especializado [1]. Otra desventaja de este abordaje responde a las tasas de éxito para la recanalización arterial. Aunque sus cifras son próximas al 90%, en ocasiones los resultados radiológicos no son congruentes con la presencia de una mejoría clínica (recanalización fútil) [6].

Sobre las complicaciones, estas tienen una posibilidad del 15% de presentarse en los pacientes sin comórbidos agregados y manejados con TEV. La tasa de HIC sintomática es aproximadamente del 3%; mientras que el 5-8% de las complicaciones corresponden a la embolización a otros territorios, la disección arterial, perforación arterial, vasoespasmos, y colocación incorrecta del dispositivo [6, 8].

La trombectomía se puede acompañar de otros procedimientos, como la administración local de fibrinolíticos (vía intraarterial), si el paciente se encuentra dentro de la ventana de las 4.5 h [1, 6, 8, 10, 17, 21]. En los pacientes que se encuentran entre 4.5 y 6 h, se considera individualmente la elección de terapia trombolítica. Aunque los beneficios son menores que los reportados dentro del periodo de ventana temprana, los riesgos de un peor resultado, como la muerte, no aumentan con la trombectomía y trombólisis intraarterial entre las 4.5 y 6 h [8, 23].

Las ventanas de tratamiento extendidas (entre las 6 y 24 h iniciales) se establecieron a principios de 2018, cuando varios ensayos clínicos (EXTEND-IA, DEFUSE3, DAWN, EXTEND, WAKE-UP) mostraron resultados favorables de la TEV y trombólisis

sistémica en ACV por oclusión de grandes vasos de la circulación anterior con >6 h de evolución, si bien sus muestras correspondieron a un pequeño número de pacientes [1, 3, 4, 8, 17, 21]. Guiados por estudios de perfusión o por el desajuste encontrado en las secuencias de RM DWI-FLAIR, la ventana terapéutica se amplió hasta las 16 h en el estudio DEFUSE-3, a 24 h en DAWN, y a un tiempo indefinido en los pacientes con evolución desconocida en el ensayo WAKE UP [1, 3, 4, 8, 17, 21].

En el ensayo DEFUSE3, para identificar los casos con posibilidad de beneficiarse de la terapia de reperfusión, se estableció el reconocimiento de las siguientes características en conjunto: un volumen de discrepancia entre la zona de penumbra y el núcleo infartado ≥ 15 ml (o proporción de discrepancia ≥ 1.8) según un estudio de perfusión, una región de tejido infartado de ≤ 70 ml, y la evidencia de una oclusión de grandes vasos en la circulación anterior proximal (M1 y ACI cervical e intracraneal) con arterias colaterales permeables [3, 4, 8, 17]. Asimismo, en el ensayo DAWN, la discrepancia se describió respecto a la severidad del déficit clínico y el volumen del infarto. En pacientes de ≥ 80 años, el criterio fue de un NIHSS ≥ 10 y un infarto ≤ 21 ml; y en ≤ 80 años, un NIHSS entre 10 y 19 con un infarto ≤ 31 mL, o con NIHSS ≥ 20 y un infarto entre 31 y 51 mL [4, 17]. Independientemente de la edad y puntuación NIHSS, estos ensayos demostraron la utilidad de seleccionar pacientes candidatos a TEV con oclusión de arterias grandes a través de la identificación de suministro arterial colateral [1, 3, 4, 8, 17, 21].

4.3 Cuidados post-terapia de reperfusión

En el caso de la trombólisis farmacológica, la vigilancia post-tratamiento que se debe llevar estrechamente en el paciente se basa en una valoración imagenológica de control a las 24 h posteriores de la administración del r-tPA, ya sea en la unidad de cuidados intensivos (UCI) o en la unidad de intervencionismo. Lo cual es multipropósito, puesto que permite la identificación temprana de complicaciones, como la HIC, así como la obtención de información pronóstica basada en la evolución de la zona infartada después de la terapia de reperfusión; el papel de la repetición rutinaria de imágenes pasadas el punto de chequeo a las 24 h es discutible [3].

Después de la terapia con alteplasa, o de realizar la TEV, se debe mantener una TA <180/105 mmHg. Monitoreando cada 15 min las primeras 2 h, después cada 30 min por 6 h, y posteriormente cada hora hasta las primeras 24 h post-tratamiento. En casos de TA de difícil control (PAS >180 mm Hg o PAD >105 mm Hg), estos controles se harán con una mayor frecuencia [3, 17]. Con el fin de reducir el riesgo de eventos hemorrágicos en este periodo de recuperación, se debe evitar el uso de catéteres de presión intraarterial, sondas vesicales permanentes y sondas nasogástricas, al menos en las primeras 24 h. [3]. Conjuntamente, se recomienda realizar una evaluación de la deglución en la cama del paciente y apegarse, en la medida de lo posible, a la alimentación vía oral para evitar la disfagia y el riesgo de neumonía por aspiración [8].

El manejo con antiagregantes plaquetarios o anticoagulantes durante las primeras 24 horas post-reperusión se suspende, a menos que existan circunstancias especiales, como la colocación de un stent cervical o intracraneal [17]. Sin embargo, la administración de ácido acetilsalicílico (AAS), inhibidores del receptor P2Y₁₂, inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa, o anticoagulantes orales de acción directa (ACOD), durante o inmediatamente después de la terapia trombolítica puede reducir los riesgos de reoclusión y mejorar el resultado funcional. Puesto que los pacientes tratados con alteplasa sufren reoclusión de las arterias cerebrales entre el 14% y el 34% de los casos [1].

El AAS es el agente más usado en pacientes sin fibrilación auricular (FA) en este contexto, ya que reduce el riesgo relativo de un ACV recurrente en un 15% [1]. Según la información derivada de los estudios CHARISMA, MATCH, CHANCE y POINT, los pacientes con ataque isquémico transitorio (AIT) de bajo riesgo, ACV menor agudo no cardioembólico (definido como puntuación NIHSS ≤3), o AIT no cardioembólico de alto riesgo (definido como puntuación ABCD₂ ≥6), deben recibir tratamiento con terapia antiagregante dual durante 21 días (ej., AAS con clopidogrel o ticagrelor). La dosis inicial de AAS es de 325 mg, y se continúa con 81 mg al día; mientras que la dosis de clopidogrel inicial es 300 mg, y el mantenimiento es con 75 mg diarios [3].

El AAS es administrado dentro de las 48 horas posteriores al inicio del ACV; o incluso en las primeras 24 h cuando queda descartada por medio de la TCSC de cráneo la conversión hemorrágica del

infarto isquémico [1, 3, 8]. Ya que después de este periodo los riesgos de sangrado son elevados y rebasan a los beneficios, la prevención de eventos trombóticos recurrentes se asegura con monoterapia de duración indefinida a base de AAS o clopidogrel [1, 3].

Las guías recomiendan 30 días de terapia doble con AAS y ticagrelor, seguido de un esquema a base de monoterapia, en caso de ACV isquémico leve a moderado (NIHSS ≤5) o de AIT ABCD₂ ≥6 que se encuentren acompañados de otros factores de riesgo alto, como aterosclerosis intracraneal o estenosis >50% de la ACI [1].

5. Desenlace clínico

5.1 Corto plazo

Los pacientes con infartos generados por oclusión de grandes vasos son vulnerables al edema cerebral "maligno", cuya tasa de mortalidad es del 78%. Una opción terapéutica que ha demostrado aumentar la supervivencia en estos casos es la hemicraniectomía descompresiva, aunque conlleva un riesgo considerable de discapacidad (mRS 4-5 al año en 43% con hemicraniectomía descompresiva versus 17% con tratamiento médico) [8].

Actualmente, la guía de NICE para el manejo de ACV establece los siguientes criterios para realizar la hemicraniectomía descompresiva: una evolución <48 h, NIHSS >15 que tome en consideración ≥1 punto en el ítem 1a (disminución del nivel de conciencia), y presencia de ≥50% del territorio de la ACM infartado o con un volumen >145 cm³ en RM-DWI [8].

5.2 Largo plazo

Después de sufrir un ACV, los pacientes que sobreviven pueden presentar importantes secuelas físicas y mentales relacionadas a un incremento en el gasto sanitario, familiar y personal, y un profundo efecto en la calidad de vida. Las secuelas más frecuentes se pueden agrupar en tres rubros principales: déficits motores totales o parciales, asociados con fatiga, osteoporosis, caídas/fracturas, espasticidad y contracturas; alteraciones sensitivas, mismas que desencadenan disfunción sexual e incontinencia urinaria; y déficits funcionales cognitivos múltiples que, a su vez, incrementan la incidencia de enfermedades psiquiátricas, como depresión, ansiedad y demencia [5, 12]. Además, el ACV provoca el 10% de los casos de epilepsia en

adultos mayores y hasta el 55% de crisis epilépticas de nuevo diagnóstico en este grupo etario [3].

Conclusión

La incidencia del ACV isquémico en México y el mundo va en ascenso, así como el impacto económico y sanitario que este padecimiento alcanza en todos los estratos sociales. Por lo que se hace vital optimizar la atención médica para mejorar las tasas de recuperación y disminuir la morbimortalidad. En la presente revisión se hizo énfasis en el uso de protocolos, como el CI, para difundir los pasos estructurados y lógicos para identificar el ictus, brindar las primeras atenciones, facilitar la comunicación inter-hospitalaria, y acortar el tiempo que separa al reconocimiento del ACV y el momento de la instauración de un tratamiento.

Con el advenimiento de los avances tecnológicos, el fundamento clínico esencial del ACV se nutre no solo de las escalas que ofrecen una evaluación estandarizada, sino también de los estudios de neuroimagen. Por ejemplo, gracias a la PTC y a la RM DWI-FLAIR, el inicio del abordaje terapéutico tiene lugar en las primeras horas de evolución de la sintomatología, a diferencia de la ventana terapéutica tradicional que se establecía conforme al uso de la TCSC. Igualmente, con los recientes estudios clínicos enfocados en explorar los posibles fármacos trombolíticos, el tratamiento para el ACV se ha modificado y dirigido en pro de mejores resultados clínicos y un margen de seguridad que favorezca la recuperación del paciente. A la par, es creciente la cantidad de hospitales que se capacitan en la práctica de la TEV, lo que abre una puerta de esperanza para los pacientes con oclusión de grandes vasos, quienes se beneficiarán de mayores tasas de reperfusión.

En cuanto al pronóstico de un ACV, la extensión de la lesión es un factor clave a considerar, así como el tiempo transcurrido entre el inicio del evento y la administración de las atenciones médicas. Las consecuencias de un ictus isquémico abarcan desde distintos grados de discapacidad hasta la muerte. Por lo que, en afán de evitar la morbimortalidad asociada, el adiestramiento de los médicos de primer contacto debe de considerar esencial el abordaje inicial de esta clase de emergencia neurovascular. Dentro de las posibilidades, todo médico puede llegar ser parte del primer eslabón del CI; esto obliga, entonces, a reconocer los casos de ACV isquémico

agudo y actuar de manera oportuna en conjunto con el equipo multidisciplinario.

Referencias bibliográficas

1. Mosconi MG, Paciaroni M. Treatments in Ischemic Stroke: Current and Future. *Eur Neurol.* 2022;85(5):349-366. doi: 10.1159/000525822. Epub 2022 Aug 2. PMID: 35917794.
2. Mao R, Zong N, Hu Y, Chen Y, Xu Y. Neuronal Death Mechanisms and Therapeutic Strategy in Ischemic Stroke. *Neurosci Bull.* 2022 Oct;38(10):1229-1247. doi: 10.1007/s12264-022-00859-0. Epub 2022 May 5. PMID: 35513682; PMCID: PMC9554175.
3. Hasan TF, Hasan H, Kelley RE. Overview of Acute Ischemic Stroke Evaluation and Management. *Biomedicines.* 2021 Oct 16;9(10):1486. doi: 10.3390/biomedicines9101486. PMID: 34680603; PMCID: PMC8533104.
4. Ansari J, Triay R, Kandregula S, Adeeb N, Cuellar H, Sharma P. Endovascular Intervention in Acute Ischemic Stroke: History and Evolution. *Biomedicines.* 2022;10(2):418. doi: 10.3390/biomedicines10020418. PMID: 35203626; PMCID: PMC8962313.
5. Zhao Y, Zhang X, Chen X, Wei Y. Neuronal injuries in cerebral infarction and ischemic stroke: From mechanisms to treatment (Review). *Int J Mol Med.* 2022 Feb;49(2):15. doi: 10.3892/ijmm.2021.5070. Epub 2021 Dec 8.
6. Sanjuan E, Pancorbo O, Santana K. et al. Management of acute Stroke. Specific nursing care and treatments in the stroke unit. *Neurología (Engl Ed).* 2020 Nov 2:S0213-4853(20)30291-7. doi: 10.1016/j.nrl.2020.07.025. Online ahead of print.
7. Paul S, Candelario-Jalil E. Emerging neuroprotective strategies for the treatment of ischemic stroke: An overview of clinical and preclinical studies. *Exp Neurol.* 2021 Jan;335:113518. doi: 10.1016/j.expneurol.2020.113518. Epub 2020 Nov 2. PMID: 33144066; PMCID: PMC7869696.
8. Hurford R, Sekhar A, Hughes TAT, Muir KW. Diagnosis and management of acute ischaemic stroke. *Pract Neurol.* 2020 Aug;20(4):304-316. doi: 10.1136/practneurol-2020-002557. Epub 2020 Jun 7. PMID: 32507747; PMCID: PMC7577107.
9. Jolugbo P, Ariëns RAS. Thrombus Composition and Efficacy of Thrombolysis and Thrombectomy in Acute Ischemic Stroke. *Stroke.* 2021 Mar;52(3):1131-1142. doi: 10.1161/STROKEAHA.120.032810. Epub 2021 Feb 10. PMID: 33563020; PMCID: PMC7610448.
10. Budincevic H, Mestrovik A, Demarin V. Stroke Scales as Assessment Tools in Emergency Settings:

- A Narrative Review. *Medicina (Kaunas)*. 2022 Oct 27;58(11):1541. doi: 10.3390/medicina58111541.
11. Owolabi M, Thrift A, Mahal A, et al. Primary stroke prevention worldwide: translating evidence into action. *Lancet Public Health*. 2022 Jan;7(1):e74-e85. doi: 10.1016/S2468-2667(21)00230-9. Epub 2021 Oct 29.
 12. Secretaria de Salud (Internet). Ciudad de México (Citado 29 de octubre de 2022). Recuperado a partir de: <https://www.gob.mx/salud/prensa/531-en2021-ictus-o-enfermedad-vascular-cerebral-ocasiono-mas-de-37-mil-decesos-en-mexico>
 13. Senovilla-González L, Hernández-Ruiz Á, García-García M. [Comparison of RACE scale to other assessment scales for large vessel arterial occlusions in the out-of-hospital level: a rapid review]. *An Sist Sanit Navar*. 2021 Aug 20;44(2):275-289. Spanish. doi: 10.23938/ASSN.0964. PMID: 34170888; PMCID: PMC10019551.
 14. Chugh C. Acute Ischemic Stroke: Management Approach. *Indian J Crit Care Med*. 2019 Jun;23 (Suppl 2):S140-S146. doi: 10.5005/jp-journals-10071-23192. PMID: 31485123; PMCID: PMC6707502.
 15. Lachance C, Ford C. Portable Stroke Detection Devices for Patients with Stroke Symptoms: A Review of Diagnostic Accuracy and Cost-Effectiveness [Internet]. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2019 Aug 7. PMID: 31682388.
 16. Grotta J. Fifty Years of Acute Ischemic Stroke Treatment: A Personal History. *Cerebrovasc Dis*. 2021;50(6):666-680. doi: 10.1159/000519843. Epub 2021 Oct 14.
 17. Dhand S, O'Connor P, Hughes C, Lin SP. Acute Ischemic Stroke: Acute Management and Selection for Endovascular Therapy. *Semin Intervent Radiol*. 2020 Jun;37(2):109-118. doi: 10.1055/s-0040-1709152. Epub 2020 May 14. PMID: 32419723; PMCID: PMC7224969.
 18. Gutiérrez López, Yai-leen; Chang FD, Carranza ZAJ. Acute ischemic stroke. *Revista Médica Sinergia*. 2020;5(05):476-476.
 19. Hao F, Yin S, Tang L, Zhang X, Zhang S. Nicardipine versus Labetalol for Hypertension during Acute Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neurol India*. 2022 Sep-Oct;70(5):1793-1799. doi: 10.4103/0028-3886.359214. PMID: 36352567.
 20. Alemesged F, Rocco A, Arba F, et. al. Posterior National Institutes of Health Stroke Scale Improves Prognostic Accuracy in Posterior Circulation Stroke. *Stroke*. 2022;53:1247-1255. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.120.034019>
 21. Václavík D, Vonly O, Cimřlová P, et al. The importance of CT perfusion for diagnosis and treatment of ischemic stroke in anterior circulation *J Integr Neurosci*. 2022 May 12;21(3):92. doi: 10.31083/jjin2103092.
 22. Diagnóstico y tratamiento temprano de la enfermedad vascular cerebral isquémica en el segundo y tercer nivel de atención. Secretaría de Salud, Ciudad de México, 16/03/2017. Disponible en: <http://imss.gob.mx/profesionales-salud/gpc> <http://www.cenetec.salud.gob.mx/contenidos/gpc/catalogoMaestroGPC.html>
 23. Warach S, Dula A, Milling T. Tenecteplase Thrombolysis for Acute Ischemic Stroke. *Stroke*. 2020 Nov;51(11):3440-3451. doi: 10.1161/STROKEAHA.120.029749. Epub 2020 Oct 13.
 24. Thomalla G, Ebinger M, Fiehler J, Fiebich JB, Endres M, Gerloff C. EU-geförderte Therapiestudie WAKE-UP: Eine randomisierte, placebokontrollierte, MRT-basierte Thrombolysestudie bei "wake-up stroke" [EU-funded treatment study: WAKE-UP: a randomized, placebo-controlled MRI-based trial of thrombolysis in wake-up stroke]. *Nervenarzt*. 2012 Oct;83(10):1241-51. German. doi: 10.1007/s00115-012-3532-7. PMID: 23015193.



Mano diabética en paciente con diabetes descontrolada: a propósito de un caso

Diabetic hand in a patient with uncontrolled diabetes: a case report

Yejin Park^{1*}, Emilia Tzoali Sánchez-Aguirre², Maria Guadalupe Figueroa-Camacho³, Iris Monserrat Llamas-Covarrubias^{4*}

Editado por:

María Fernanda Barboza-Dávalos.
Departamento de Biología Molecular y Genómica del Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara, México.

Revisado por:

Sara Correa-Rivas. Servicio de Infectología, Antiguo Hospital Civil de Guadalajara "Fray Antonio Alcalde", Guadalajara, México.

*Correspondencia

Yejin Park. Correo: 17yepark@gmail.com

Recibido: 15 de diciembre, 2023

Aceptado: 4 de enero, 2024

Publicado: 12 de enero, 2024

Cómo citar este artículo:

Park Y, Sánchez-Aguirre ET, Figueroa-Camacho MG, Llamas-Covarrubias IM. Mano diabética en paciente con diabetes descontrolada: a propósito de un caso. Ósmosis Revista Médica Estudiantil. 2024;(3):54-59.

¹Instituto de Nutrigenética y Nutrigenómica Traslacional, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara, Guadalajara, México. ²Servicio de Tórax y Cardiovascular, Nuevo Hospital Civil "Dr. Juan I. Menchaca", Guadalajara, México. ³Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara, Guadalajara, México.

⁴Departamento de Biología Molecular y Genómica, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara, Guadalajara, México.

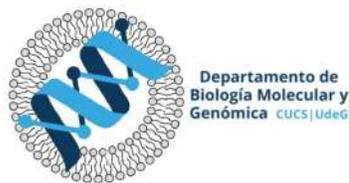
Resumen

Introducción: La diabetes mellitus (DM) presenta una alta prevalencia y notables consecuencias socioeconómicas por su alta morbimortalidad. Entre las complicaciones en el sistema musculoesquelético, la afectación en manos debido a infección de tejidos blandos ocurre en alrededor del 40% de los pacientes. Surge así el concepto de "mano diabética", vinculado a infecciones graves por diversos factores, desde traumatismos hasta abuso de sustancias. A pesar de la frecuencia documentada de este tipo de complicaciones, a menudo pasan desapercibidas, resultando en un manejo que se instaura de forma retrasada e inadecuada en la mayoría de las ocasiones. **Reporte de Caso:** Paciente masculino de 55 años, con DM 2 de 34 años de evolución y antecedente de amputación, que acudió por traumatismo en mano derecha secundario a una caída. Fue tratado inicialmente sin éxito en una clínica privada, y acudió a hospital público para revaloración. En el servicio de Tórax y Cardiovascular se implementó un tratamiento integral con desbridamiento y terapia de cierre asistido por vacío (VAC, por sus siglas en inglés) en mano afectada, retirado tras 7 días por mejoría. **Conclusión:** La mano diabética, una manifestación subestimada de la DM, involucra infecciones que comúnmente tienden a la cronificación. La falta de definición y clasificación universal dificulta su diagnóstico y tratamiento. En este caso, se destaca la necesidad de definir un manejo completo (quirúrgico y médico) que prevenga y disminuya la frecuencia con la que se practica la amputación como última instancia terapéutica, misma que se asocia con un grado considerable de discapacidad.

Palabras clave: Complicaciones de la diabetes; Diabetes mellitus; Infección de tejidos blandos; Mano diabética; Reporte de caso.

Introducción

Más allá de su conocido impacto en las enfermedades cardiovasculares y las complicaciones crónicas, la diabetes mellitus (DM) es una enfermedad con alta prevalencia e importantes consecuencias socioeconómicas. Entre sus múltiples manifestaciones, una de las más destacadas es su efecto sobre el sistema musculoesquelético y los tejidos blandos, principalmente en las extremidades distales. Se estima que casi el 40% de los pacientes diabéticos experimentan problemas importantes en sus manos que ameritan atención médica especializada [1].



Abstract

Introduction: Diabetes mellitus (DM) presents a high prevalence and notable socioeconomic consequences due to its elevated morbidity and mortality. Among the complications in the musculoskeletal system, hand involvement due to soft tissue infection occurs in approximately 40% of patients, leading to the concept of "diabetic hand." This condition is associated with severe infections resulting from various factors, ranging from trauma to substance abuse. Despite the documented frequency of such complications, they often go unnoticed, leading to delayed and inadequate management in most cases. **Case Report:** A 55-year-old male patient, with a 34-year history of type 2 DM and a previous amputation, presented with a trauma to the right hand following a fall. Initial treatment in a private clinic was unsuccessful, prompting the patient to seek reassessment at a public hospital. In the Thoracic and Cardiovascular Service, a comprehensive treatment was implemented, involving debridement and vacuum-assisted closure therapy (VAC) on the affected hand, which was removed after 7 days due to improvement. **Conclusion:** Diabetic hand, an underestimated manifestation of DM, involves infections that commonly tend to become chronic. The lack of universal definition and classification complicates its diagnosis and treatment. In this case, there is a highlighted need for establishing a comprehensive approach (both surgical and medical) to prevent and reduce the frequency of amputation as a last therapeutic resort, an outcome associated with a considerable degree of disability.

Keywords: Case report; Diabetes complications; Diabetic hand; Diabetes mellitus; Soft tissue infection.

En este contexto, surge el término "mano diabética", que se refiere a la infección severa de tejidos blandos en manos como complicación de la DM. Esta condición puede desencadenarse por múltiples factores como traumatismos, mordeduras de animales y abuso de sustancias. Las manifestaciones clínicas más comunes incluyen paroniquia, tenosinovitis, absceso profundo, celulitis y artritis séptica [2]. Aunque es un problema común entre pacientes con DM de larga evolución, continúa siendo una complicación infradiagnosticada e infrarrepresentada en la literatura médica. La falta de estandarización en su manejo influye en que el tratamiento empleado sea discutible, inadecuado y de instauración retrasada [3].

Reporte de caso

Se trata de un paciente masculino de 55 años con DM 2 de 34 años de evolución y en descontrol; antecedente de amputación de primer y segundo ortijos izquierdos hace 6 años y 8 meses, respectivamente. Refirió toxicomanía, tabaquismo (40 cigarrillos diarios) y alcoholismo por 15 años, suspendidos hace 25 años. Acudió al servicio de Urgencias del hospital por primera ocasión hace 2 meses debido a persistencia de dolor intenso e importante edema en miembro torácico derecho posterior a caída a su mismo nivel sobre el lado derecho, lo cual ocurrió un mes antes de esta

primera visita. El paciente mencionó que dicha caída fue atendida por múltiples médicos previamente, sin que se efectuara un diagnóstico concluyente y, por lo tanto, un manejo adecuado. A la exploración física se encontró miembro torácico distal derecho con importante edema, eritema y dificultad a la movilización debido a dolor intenso. También se observaba edematización en miembros pélvicos. A su ingreso, contaba con una glucemia de 522 mg/dL, hemoglobina glucosilada (HbA1c) de 12.3%, así como anemia y leucocitosis. El servicio de Traumatología y Ortopedia de la institución descartó fractura y presencia de callo óseo. El servicio de Tórax y Cardiovascular descartó compromiso vascular en el miembro torácico afectado. Finalmente, se interconsultó al servicio de Cirugía Plástica, quienes diagnosticaron infección de tejidos blandos e indicaron realizar aseo quirúrgico.

Durante el aseo, al realizar una incisión vertical en la cara palmar de la mano, se drenaron aproximadamente 60 ml de material purulento de un absceso localizado en los segundo, tercer y cuarto espacios metacarpianos. Ya que se identificaron 3 conejeras en la cara dorsal del tercio distal del antebrazo derecho, se efectuó una segunda incisión para completar el drenaje. De la muestra enviada para cultivo de secreción, se aisló *Staphylococcus aureus* meticilino-sensible, por lo que se modificó el esquema antibiótico previamente indicado de meropenem y linezolid a moxifloxacino

y clindamicina por 8 días. Una vez completado este esquema se decidió su egreso de la unidad hospitalaria con tratamiento a base de trimetoprim-sulfametoxazol durante 10 días.

El paciente reingresó a los 2 meses después de esta primera hospitalización, debido a una lesión de aproximadamente 8 x 2 cm en la región media de la planta del pie izquierdo, con secreción purulenta y dolor que dificultaba la deambulaci3n. En lo referente al miembro torácico derecho, este no presentó mejoría clínica, persistiendo el edema, eritema y dolor a la movilización. En esta nueva valoraci3n, se reportó un nivel de glucosa de 261 mg/dL. Se solicitó radiografía de miembro pélvico distal izquierdo, donde destacaron los hallazgos de destrucci3n ósea metatarsiana con presencia de gas en los tejidos blandos y osteomielitis. Mediante estudios de laboratorio se diagnosticó lesi3n renal aguda (LRA). A la exploraci3n física, los pulsos tibiales anterior y posterior estaban presentes, sin cambios de temperatura.

Se optó por realizar amputaci3n supracondílea izquierda y fasciotomía de mano derecha con colocaci3n de sistema de cierre asistido por vacío (VAC, por sus siglas en inglés) en un mismo turno quirúrgico (Figura 1).

Figura 1. Fasciotomía de mano derecha con terapia de cierre asistido por vacío (VAC, por sus siglas en inglés).



Posteriormente se reintervino para retirar el sistema VAC y realizar aseo quirúrgico de la mano y antebrazo derechos. Igualmente, se realizó aseo quirúrgico de la extremidad inferior izquierda. De la muestra tomada de la mano derecha enviada para cultivo de secreci3n se aisló *Pseudomonas aeruginosa*. Al realizarse el antibiograma se reportó multirresistencia antibiótica con sensibilidad únicamente a gentamicina, por lo que se clasificó el

patógeno como XDR. Se ajustó el esquema antibiótico de ertapenem y linezolid que había tenido los 14 días previos por gentamicina y cefepime por 7 días. Durante el periodo de 21 días en que estuvo hospitalizado en esta ocasi3n, el paciente presentó mejoría clínica paulatinamente. Con el apoyo del servicio de Rehabilitaci3n se recuperó la movilidad de su mano derecha (Figura 2). Posteriormente, y con el esquema antibiótico completado, se decidió su egreso de la unidad hospitalaria.

Figura 2. Movilizaci3n de mano derecha en el periodo post-quirúrgico.



Discusi3n

La mano diabética es una condici3n frecuente pero a menudo subestimada. Asimismo, el espectro patológico en las manos de pacientes con DM es vasto, e incluye quiroartropatía diabética, contractura de Dupuytren, tenosinovitis flexora o dedo en resorte, síndrome tropical de la mano diabética, neuropatía periférica, síndrome hombromano, aterosclerosis en enfermedad renal crónica (ERC) en etapa final, osteoartropatía de Charcot, distrofia simpática refleja, entre otros [4]. Si bien la mayoría de dichos padecimientos pueden presentarse en la poblaci3n en general, son más frecuentes en pacientes con DM [4-6]. Estas condiciones se asocian con la duraci3n de la DM, un control metabólico deficiente y la presencia de complicaciones microvasculares [4].

Es importante señalar que, hasta el momento, no existe una definici3n universalmente aceptada

para el término "mano diabética" dentro de la literatura médica [2,4,7]. Igualmente, esta entidad carece de una caracterización estandarizada reconocida, a diferencia de otras complicaciones asociadas con la DM, como la neuropatía periférica. En parte, esto se explica porque los diversos e intrincados efectos que tiene la DM en las funciones neurológica y vascular de las manos a menudo se incluyen en categorías más amplias, como la neuropatía y vasculopatía diabéticas, sin que la condición de mano diabética sea considerada en los casos pertinentes.

La falta de una definición formal y la posibilidad de que una infección de tejidos blandos se presente en personas no diabéticas contribuyen a una variabilidad significativa en la prevalencia reportada en la bibliografía sobre la mano diabética [7]. No obstante, en comparación con la complicación del pie diabético, es importante destacar que la afección en manos de forma secundaria a la DM es considerablemente menos frecuente, con una proporción de 1:20 [8]. También, a diferencia de las complicaciones de la DM en miembros pélvicos, actualmente no existe un sistema de clasificación establecido para la mano diabética [2]. Esta ausencia de un marco estandarizado dificulta el diagnóstico y tratamiento de las complicaciones de la diabetes en manos. Aunque se reconocen condiciones individuales, la falta de criterios cohesivos obstaculiza un enfoque sistemático para comprender y manejar las diversas manifestaciones que se presentan en la mano diabética.

En cuanto a las características principales de este caso, nuestro paciente llegó al servicio de Urgencias por presentar signos clínicos de infección de tejidos blandos posterior a un traumatismo; de la misma lesión, se aisló en la primera vez *Staphylococcus aureus*, y posteriormente *Pseudomonas aeruginosa*. Respecto a esto, encontramos una similitud en el patrón de crecimiento de patógenos en otros estudios. En un artículo que revisó a 37 pacientes con mano diabética en el Hospital Queen Mary en Hong Kong, se encontró que el trauma y las lesiones con aletas de peces fueron las causas conocidas más comunes para infecciones mixtas (41%); siendo las especies de *Staphylococcus* y *Klebsiella* las bacterias más frecuentes en este porcentaje de pacientes [9].

De manera similar, Bahar y cols. [10] reportaron que la mayoría de sus pacientes

presentaron casos de infección mono o polimicrobiana por bacterias gramnegativas, como *Klebsiella*, *Proteus*, *E. coli* y *Pseudomonas*, o por el microorganismo grampositivo *Staphylococcus aureus*. En la mano diabética, las heridas polibacterianas son frecuentes. Por ejemplo, González y cols. [11] reportaron un 46% de este tipo y, de forma similar, Kour y cols. [12] refirieron un aumento significativo en el aislamiento de más de una especie gramnegativa en sus muestras estudiadas.

Cabe destacar la multiresistencia antibiótica de la *Pseudomonas aeruginosa* aislada en este paciente, la cual se clasificó como XDR debido a que presentó resistencia a más de 10 de los 12 grupos de antibióticos analizados. Tomando en consideración que antes del aislamiento de esta bacteria el paciente tuvo una hospitalización previa, es debido establecer la posibilidad de adquisición de la bacteria como consecuencia de dicha estancia intrahospitalaria. Este tipo de antecedentes personales patológicos resulta importante para identificar el comportamiento microbiológico propio de los casos de persistencia o recurrencia de infección de tejidos blandos asociada a diabetes. El reconocimiento de bacterias adquiridas en la comunidad y en el medio hospitalario es clave para definir correctamente los tratamientos antibióticos a utilizar, con el fin de prevenir futuras complicaciones e incluso reintervenciones.

Estrella y cols. [13], así como Orillaza [14], en sus respectivos estudios sobre infecciones en heridas en manos de personas con DM, identificaron la hiperglucemia no controlada y el uso de tabaco como factores de riesgo importantes para el desarrollo de infecciones. En el caso de nuestro paciente, se registró un nivel de glucosa de 522 mg/dL al momento de su primer ingreso junto con una HbA1c del 12.3%, indicando un desequilibrio metabólico sostenido durante varios meses; en conjunto de un significativo historial de consumo de tabaco, tomando en consideración los años y la cantidad de consumo. Específicamente, en el estudio de Estrella y cols. [13], los sujetos fumadores presentaron 11 veces más probabilidades de tener una infección de tejidos blandos en la mano en comparación con el grupo control, y en aquellos con una HbA1c de $\geq 6.5\%$ el riesgo fue 19 veces mayor para este mismo desenlace clínico.

El estado hiperglucémico provoca una quimiotaxis y fagocitosis deterioradas. Las cuales, en

presencia de los procesos microangiopáticos propios de la diabetes en descontrol, predisponen a los pacientes diabéticos a infecciones y a una cicatrización de heridas poco eficaz [6,10,15]. Por lo tanto, el tratamiento de estas infecciones se dificulta progresivamente a la par de que aumenta la morbilidad. Según un artículo que revisó 42 casos de mano diabética en el Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga", la tasa de amputación en esta institución fue significativa, representando el 38% de los casos. Esto principalmente debido a deficiencias en la atención médica temprana, a factores socioculturales propios del medio de los pacientes y a la tardía referencia a centros especializados [2].

En ese estudio, el tiempo promedio transcurrido entre la lesión en la mano y la intervención terapéutica fue de 13 a 16 días [2]. A diferencia del presente caso, donde el periodo entre el traumatismo que originó la contaminación e infección de tejidos blandos en la mano y el inicio del abordaje médico-quirúrgico en el hospital fue de 3 meses (sin amputación en mano). Bahar y cols. [10] también informaron de un porcentaje similar (35%) sobre los casos que requirieron amputaciones parciales de dedos o en rayo. Además, los autores señalaron que los pacientes dependientes de insulina requirieron amputaciones en mayor medida en comparación con los pacientes no dependientes de insulina ($P > 0.05$) [10].

El protocolo de tratamiento agresivo que recibió nuestro paciente, el cual incluyó hospitalización, antibióticos combinados vía intravenosa, desbridamiento quirúrgico, control adecuado de la DM 2 y elevación estricta de la mano, fue fundamental en el manejo de la infección, la reducción de la morbilidad y el salvamento de la mano. El paciente presentó factores de riesgo comunes asociados con la complicación de la mano diabética, subrayando la naturaleza multifactorial de la condición. En adición, es esencial destacar la dificultad en el diagnóstico y tratamiento debido a la falta de herramientas establecidas. Así, se enfatiza la importancia de concientizar tanto a los profesionales de la salud como a los pacientes sobre esta presentación de complicación diabética para facilitar la detección temprana y el manejo efectivo.

Conclusión

En resumen, el diagnóstico y tratamiento de la mano diabética se ven obstaculizados por la falta

de una definición universal. Este caso en especial subraya la importancia de un enfoque integral para el tratamiento, que considere la intervención quirúrgica, un esquema antibiótico adecuado y los cuidados postoperatorios como puntos clave para prevenir la necesidad de una amputación. En el presente reporte se resalta la importancia de la atención temprana especializada en la infección de tejidos blandos en pacientes con diabetes para evitar consecuencias irreversibles que puedan aumentar la morbimortalidad asociada a la DM 2 y la disminución de la calidad de vida. La revisión de la literatura subraya la complejidad de la mano diabética como entidad, evidenciando la necesidad de una comprensión más profunda y un enfoque sistemático para abordar sus diversos aspectos. Aunque aquí se presenta un caso específico, este análisis refleja los desafíos que enfrentan los profesionales de la salud al tratar esta condición multifacética.

Consideraciones éticas/Consentimiento informado

Los autores declaramos que obtuvimos el consentimiento informado del paciente para el uso de sus datos para fines académicos.

Conflicto de intereses/Financiamiento

Los autores declaran no tener conflicto de intereses ni fuentes de financiación externas.

Referencias bibliográficas

1. Renart I. La Mano Diabética. Revista Iberoamericana de Cirugía de la Mano. 2015;43 (02):135–41. doi:10.1016/j.ricma.2015.09.001
2. Álvarez Correa Laura A, Domínguez Zambrano Antonio, Solís Rojas Carolina, Hernández Maya Montserrat, García García José A. Mano diabética en el Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga": experiencia en 42 casos. Cir. plást. iberolatinoam.2020 Mar; 46(1): 65-72.
3. Menoscal Cevallos, Lorena, Crespo Schmidt, Alejandro, Manzo Castrejón, Alejandra, Camacho Quintero, Eduardo y Ramos Morales Fernando . Complicaciones infecciosas de la mano en pacientes con diabetes mellitus. Revista de Especialidades Médico-Quirúrgicas. 2003;8(3):38-41. ISSN: 1665-7330.
4. Papanas N, Maltezos E. The diabetic hand: A forgotten complication? Journal of Diabetes and its Complications. 2010;24(3):154–62. doi:10.1016/j.jdiacomp.2008.12.009

5. Goyal A, Tiwari V, Gupta Y. Diabetic Hand: A Neglected Complication of Diabetes Mellitus. *Cureus*. 2018 Jun 9;10(6):e2772. doi: 10.7759/cureus.2772. PMID: 30109165; PMCID: PMC6084697.
6. Qasawa R, Yoho D, Luker J, Markovicz J, Siddiqui A. Outpatient Management of Diabetic Hand Infections. *Cureus*. 2021 Apr 2;13(4):e14263. doi: 10.7759/cureus.14263. PMID: 33954072; PMCID: PMC8088812.
7. Hernández-Sómerson MA, Pabón-Barrera J, Ortiz-Arroyo J, et al. Síndrome de mano diabética: un diagnóstico clínico frecuentemente olvidado. *Med Int Mex*. 2022;38(2):428-433.
8. Osorto JM, Lovo SY, Osorto Mejía ÓD. Tropical diabetic hand syndrome, a common but unknown pathology. *Innovare: Revista de ciencia y tecnología*. 2022;11(2):113–7. doi:10.5377/innovare.v11i2.14790
9. Jalil A, Barlaan PI, Fung BK, Ip JW-Y. Hand infection in diabetic patients. *Hand Surgery*. 2011;16(03):307–12. doi:10.1142/s021881041100559x
10. Bahar Moni AS, Hoque M, Mollah RA, Ivy RS, Mujib I. Diabetic hand infection: An emerging challenge. *The Journal of Hand Surgery (Asian-Pacific Volume)*. 2019;24(03):317–22. doi:10.1142/s2424835519500401
11. Gonzalez MH, Bochar S, Novotny J, Brown A, Weinzwieg N, Prieto J. Upper extremity infections in patients with diabetes mellitus. *J Hand Surg Am*. 1999 Jul;24(4):682-6. doi: 10.1053/jhsu.1999.0682. PMID: 10447157.
12. Kour AK, Looi KP, Phone MH, Pho RW. Hand infections in patients with diabetes. *Clin Orthop Relat Res*. 1996 Oct;(331):238-44. doi: 10.1097/00003086-199610000-00034. PMID: 8895645.
13. Estrella EP, Lee EY. Risk Factors for Hand Wound Infections in People with Diabetes: A Case-control Study. *Wound Manag Prev*. 2019 Aug;65(8):38-43. PMID: 31373566.
14. Orillaza N. Hand infections in diabetics: Risk factors. *BMC Proceedings*. 2015;9(S3). doi:10.1186/1753-6561-9-s3-a101
15. Weintrob AC. Susceptibility to infections in persons with diabetes mellitus. In: Post T, editor. *UpToDate*. [Internet]. Waltham, Mass.: UpToDate; 2022 [citado 14 dic 2023]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/susceptibility-to-infections-in-persons-with-diabetes-mellitus>