



**UNIVERSIDAD
DEL NORESTE**

**REVISTA DE LA
ESCUELA DE MEDICINA
"DR. JOSÉ SIERRA FLORES"
UNIVERSIDAD DEL NORESTE**

- ① Factores vasculares y hormonas esteroides: "Dos rutas para el crecimiento de tumores del sistema nervioso central".
- ② Evaluación de los cursos e-learning en Medicina de Pregrado durante la Covid-19.
- ③ Prevalencia de Prediabetes en población adscrita a la consulta de Medicina Familiar.
- ④ Estado convulsivo como primera manifestación del Síndrome de Bartter: Reporte de un caso.
- ⑤ Síndrome de Chilaiditi: Reporte de caso en un paciente con vólvulo sigmoideo.

FACTORES VASCULARES Y HORMONAS ESTEROIDES: "DOS RUTAS PARA EL CRECIMIENTO DE TUMORES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL".

¹Angélica Morales-Miranda, ¹Juana Enríquez-Jiménez, ²Verónica Rodríguez-Mata,
³Elizabeth Ibarra-Coronado

RESUMEN

Los procesos biológicos que implican la formación de nuevos vasos sanguíneos han sido ampliamente estudiados en las últimas décadas. En la actualidad algunos tratamientos oncológicos poseen fármacos dirigidos a disminuir o inhibir la formación de nuevos vasos sanguíneos en diferentes tipos tumorales. Se conocen dos procesos que son fundamentales para entender cómo se lleva a cabo la formación de los vasos sanguíneos: 1) la **vasculogénesis**: mecanismo se da inicio en las diferentes etapas del desarrollo embrionario, interviniendo de modo selectivo las células endoteliales ya diferenciadas, 2) la **angiogénesis**: desarrollo de nuevos vasos sanguíneos a partir de vasos sanguíneos preexistentes. Durante la angiogénesis se forman cadenas de nuevas células endoteliales (ECs) que se organizan en tubos huecos, soportadas por los pericitos o células perivasculares, una característica especial de las células endoteliales es que no es un conjunto de células idénticas, sino un sistema fenotípicamente diferente, tal diversidad, heterogeneidad y funcionalidad es crucial en tejidos sanos, así como en diferentes patologías. Una cascada de eventos moleculares se lleva a cabo en las células endoteliales como respuesta a la secreción de proteínas del microambiente tumoral, iniciando la formación de nuevos vasos sanguíneos que son fundamentales para su crecimiento y metástasis. Los tumores primarios del Sistema Nervioso Central (SNC), en nuestro país ocupan el segundo lugar, una alta incidencia de estos tumores se presentan en pacientes pediátricos y niños, histológicamente el astrocitoma ocupa el primer lugar (35-50%), seguido del ependimoma (10-14%), el meduloblastoma (15-20%), y los gliomas (5-20%). La asociación de múltiples factores tanto genéticos como epigenéticos juegan un papel fundamental en los tumores del SNC, que determinan su aparición, crecimiento, tratamiento y pronóstico. En la actualidad múltiples fármacos son dirigidos a inhibir factores angiogénicos, otros han sido usados como antagonistas de hormonas esteroideas, lo que permitirá un avance integral y mejorar la esperanza de vida de los pacientes con estas patologías.

Palabras clave: Endotelio Vascular, Factor de Crecimiento del Endotelio Vascular (VEGF), Factor de Crecimiento del Endotelio Vascular asociado a las Glándulas Endocrinas (EG-VEGF), Tumores del SNC.

ABSTRACT

The biological processes that involve the formation of new blood vessels have been extensively studied in recent decades. Currently, some cancer treatments have drugs aimed at reducing or inhibiting the formation of new blood vessels in different tumor types. Two processes are known that are essential for understanding how blood vessel formation takes place: 1) **vasculogenesis**: a mechanism that begins at different stages of embryonic development, selectively intervening in already differentiated endothelial cells, 2) **angiogenesis**: development of new blood vessels from pre-existing blood vessels. During angiogenesis, chains of new endothelial cells (ECs) are formed that are organized in hollow tubes, supported by pericytes or perivascular cells. A special characteristic of endothelial cells is that they are not a set of identical cells, but rather a phenotypically different system, such diversity, heterogeneity and functionality is crucial in healthy tissues, as well as in different pathologies. A cascade of molecular events takes place in endothelial cells in response to the secretion of proteins from the tumor microenvironment, initiating the formation of new blood vessels that are essential for their growth and metastasis. Primary tumors of the Central Nervous System (CNS), in our country occupy the second place, a high incidence of these tumors occur in pediatric patients and children, histologically astrocytoma occupies the first place (35-50%), followed by ependymoma (10-14%), medulloblastoma (15-20%), and gliomas (5-20%). The association of multiple genetic and epigenetic factors play a fundamental role in CNS tumors, which determine their appearance, growth, treatment and prognosis. Currently, multiple drugs are aimed at inhibiting angiogenic factors, others have been used as steroid hormone antagonists, which will allow a comprehensive advance and improve the life expectancy of patients with these pathologies.

Keywords: Vascular Endothelium, Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF), Endocrine Gland-associated Vascular Endothelial Growth Factor (EG-VEGF), CNS Tumors.

- 1.- Departamento de Biología de la Reproducción, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán".
- 2.- Departamento de Biología Celular y Tisular, Facultad de Medicina-UNAM.
- 3.- Departamento de Fisiología, Facultad de Medicina-UNAM.

Autor correspondiente:

Angélica Morales-Miranda.
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.
Vasco de Quiroga 15, Sección XVI, Tlalpan, 14000, CDMX México
Tel: (52) 55-5487-0900 Ext. 2417-2418.
E-mail: angelica.moralesml@incmnsz.mx
ORCID number: Angelica Morales (0000-0002-5382-2513)

INTRODUCCIÓN

MORFOLOGÍA Y FISIOLOGÍA DEL ENDOTELIO.

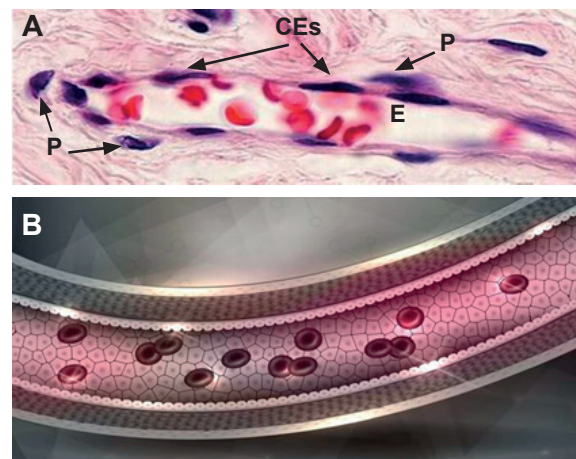
El endotelio reviste la superficie interna de los vasos sanguíneos (arterias, arteriolas, capilares, vénulas, venas). Está constituida por una monocapa de células endoteliales (CEs), morfológicamente son células cubicas o planas, su grosor promedio varía desde $< 0.1 \mu\text{m}$ a nivel de los capilares hasta $10 \mu\text{m}$ en arteriolas y vénulas (**Fig. 1**). Las CEs están rodeadas por células que las protegen, estabilizan y le dan soporte, su número varía dependiendo el tipo de vaso sanguíneo, así como su localización anatómica tejido/órgano específico (**1-3**). Las CEs sintetizan y liberan una gran variedad de sustancias que regulan el flujo sanguíneo manteniendo la homeostasis a través de regular el diámetro y el tono vascular. Las células endoteliales están unidas entre si principalmente por 2 diferentes tipos de uniones. La unión comunicante también conocida como **unión GAP (GJs)**. En este tipo de unión la membrana plasmática no está fusionada, presenta diminutos poros que permiten el paso bidireccional de iones y moléculas $<1000 \text{ Da}$ (1kDa), como el ATP, el cAMP, el IP3, glutamato, así como permite el intercambio de ARN de cadena sencilla y micro-ARNs o mi-ARNs (pequeñas moléculas de ARN que se transcriben de genes de ADN, sin formar proteínas). El transporte de mi-RNAs específicos indican la existencia de una permeabilidad altamente selectiva que atraviesan las uniones **GAP**, esto ha sido documentado en enfermedades inmunológicas y algunos tipos de neoplasias. Las **GAP** están compuestas por 6 proteínas transmembrana denominadas conexinas (Cx), las cuales forman diminutas conexiones lo que le permiten abrir, cerrar los poros de forma rápida o lenta, esta plasticidad les permite una comunicación y una respuesta efectiva. El segundo tipo de unión es la unión estrecha o **unión TIGHT (TJ, "tight junctions")**, el cual tiene como característica la unión de los citoesqueletos celulares. Estas uniones consisten en una serie de microfilamentos lineales, largos y paralelos, interconectadas entre las células endoteliales (**4-5**). Diferentes proteínas están involucradas en la membrana de las células endoteliales principalmente ocludina y claudinas, proteínas citoplasmáticas como la ZO-1/2/3, proteínas de señalización como la β -catenina, proteínas de transcripción ZONAB, que regula

a diferentes genes asociados al movimiento y la proliferación celular. La unión tipo **TIGHT** crea una barrera la cual impide la difusión de moléculas, proteínas y fluidos, entre ambos compartimentos celulares, sin embargo, existe una permeabilidad selectiva a ciertos iones, factores de crecimiento, hormonas y agentes patógenos como virus. Las CEs contienen en su citoplasma una gran cantidad de vesículas que transportan sustancias biológicamente activas las cuales que participan en diferentes rutas moleculares. En la membrana externa las CEs expresan receptores como el transportador de glucosa 1 (**GLUT-1**) (del inglés: glucose transporter 1), proteína codificada en el cromosoma 22, y constituida por 664 aminoácidos, esta proteína se encarga del transporte de moléculas de glucosa al interior de la célula, para lo cual necesita sintetizar grandes cantidades de adenosín trifosfato (ATP), activando un grupo de enzimas denominadas quinasas, las cuales catalizan el proceso de fosforilación, transfiriendo un grupo fosfato de ATP a otra proteína por la vía de la glucólisis (**6**). En conclusión, las células endoteliales modulan la entrada y salida de todo tipo de moléculas que son transportadas a través de la sangre, llevan a cabo la síntesis, secreción y regulación de cerca de 60 sustancias activas (**Tabla 1**).

Figura 1:

Panel A) Microfotografía de un vaso sanguíneo, donde se aprecia los núcleos de las células endoteliales (CEs), teñidos con hematoxilina, en la circunferencia se localizan los pericitos (P) o células de Rougets. En el lumen del vaso se observan células sanguíneas (eritrocitos-E).

Panel B) Esquema representativo del interior de un vaso sanguíneo, donde se aprecian esquemáticamente las células endoteliales en monocapa.



MOLÉCULAS	ACTIVIDAD	MOLÉCULAS	ACTIVIDAD
Activador tisular del plasminógeno (t-PA)	Fibrinólisis	Interleuquinas	Citoquinas
Acetilcolina	Vasodilatador	Interferon- γ	Citoquinas
Ácido araquidónico	Vasoconstrictor	Kininas	Vasodilatador
Adrenalina	Vasodilatador	Mol., de adhesión célula endotelial-plaqueta	Adherencia Molecular
Angiotensina II	Vasoconstrictor / estimulante del crecimiento	Mol., de adhesión intercelular (ICAM)	Adherencia Molecular
Bradiquinina	Vasodilatador / inhibidor del crecimiento	Mol., de adhesión células vasculares	Mol., de Adhesión
Citoquinas proinflamatorias: TNF- α , IL-1, IL-6, NF-kB, interferon γ	Adherencia Molecular	Mol., de adhesión celular (VCAM)	Adherencia Molecular
Citoquinas antiinflamatorias: IL-10, IF-kB, Interferon γ	Adherencia Molecular	Mol., de adhesión leucocito-endotelial (ELAM)	Mol., de Adhesión
Cloruro de nitrilo	Reactivas de Nitrógeno	Nicotina	Vasoconstrictor
Complejos mayores de histocompatibilidad II (MHC-II)	Antígenos	Nitrito	Reactivas de Nitrógeno
Dióxido de Nitrógeno	Reactivas de Nitrógeno	Óxido nítrico	Vasodilatador / inhibidor del crecimiento
Endotelina	Vasoconstrictor/ Estimulante del crecimiento	Peróxido de hidrógeno	Reactivas de O ₂
Factor V	Coagulación	Peroxinitrito	Reactivas de Nitrógeno
Factor de crecimiento similar a la insulina	Estimulante del crecimiento	Prostaciclina	Vasodilatador / inhibidor del crecimiento
Factor de crecimiento de fibroblastos	Estimulante del crecimiento	Prostanoides	Vasoconstrictor
Factor de transformación del crecimiento- β	Inhibidor del crecimiento	Prostaglandina H ₂	Vasoconstrictor
Factor de crecimiento insulinoide - 1	Estimulante del crecimiento	Proteína CyS	Coagulación
Factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF)	Estimulante del crecimiento	Proteína quimioatrayente de monocitos -1	Citoquinas
Factor hiperpolarizante derivado del endotelio (EDHF)	Vasodilatador	Selectinas	Mol., de Adhesión
Factor tisular	Fibrinólisis	Serotonina	Vasodilatador / Vasoconstrictor
Factor de necrosis tumoral α (TNF- α)	Citoquinas	Sulfato de heparán	Inhibidor del crecimiento
Factor nuclear κ B(kb)	Citoquinas	Sustancia P	Vasodilatador
Histamina	Vasodilatador	Superóxido	Reactivas de O ₂
Heparán Sulfato	Coagulación	Trombomodulina	Coagulación
Hiperóxido	Reactivas de O ₂	Trombina	Vasoconstrictor/Trombolítico
Inhibidor del activador del plasminógeno 1 (PAI-1)	Fibrinólisis	Tromboxano A ₂	Vasoconstrictor
Interleuquinas IL-1, IL-6	Citoquinas	Urokinasa	Fibrinólisis

Tabla 1. Clasificación de sustancias sintetizadas por las células endoteliales.

PERICITOS, CÉLULAS DE ROUGET.

Los pericitos también conocidos como "Rouget cells" o también denominadas células murales, se localizan en la lámina basal, es un monocapa de células elongadas con múltiples prolongaciones que forma una extensa red alrededor de las células endoteliales de pequeñas arteriolas, capilares y vénulas. La primera descripción fue realizada en 1871 por el médico alemán Carl Joseph Eberth, observadas como células perivasculares asociadas a los capilares, posteriormente en 1873 fueron descritas por el fisiólogo francés Charles Marie Benjamin Rouget localizadas en la pared externa de capilares en los anfibios, así como en una amplia variedad de especies, fue tal el descubrimiento y estudio que las células reciben el nombre de "células Rouget" (7). Los pericitos o células Rouget pertenecen al tejido conectivo, también denominado tejido conjuntivo, el cual está formando por un conjunto de diferentes células especializadas que comparten un origen embrionario común de una hoja embrionaria: el **mesodermo**, perteneciendo a células de sostén. Reportes en la literatura han mostrado que los pericitos tienen la capacidad de ser células pluripotenciales o células madre localizadas en un nicho perivascular (8-9). Durante las diferentes etapas del desarrollo embrionario y posterior a este las células adquieren características especializadas para formar los diferentes tipos de tejido conjuntivo (laxo/denso, adiposo, cartilaginoso, óseo, hematopoyético/sanguíneo). La cantidad de pericitos presenta diferencias en número y su morfología, dependiendo del tejido específico

que se estudie, encontrándose una proporción mayor en cerebro, hígado, corazón y glándulas. Dentro de las funciones atribuible a los pericitos se encuentra los mecanismos de vasoconstricción y la vasodilatación, los pericitos poseen receptores adrenérgicos de 2 tipos: **a)** el receptor **alfa- α** (con 2 subtipos α_1 , α_2), asociado a la proteína G el cual induce la activación la fosfolipasa C lo que disminuye la síntesis del AMPc. **b)** el receptor adrenérgicos **beta- β** (con 3 subtipos β_1 , β_2 , β_3), producen estimulación de la adenil ciclasa (AC), también denominada ciclasa de adenilato, enzima que forma parte de la activación de la proteína G aumentando la conversión del adenosín trifosfato (ATP) a adenosín monofosfato cíclico (AMPc), ambas rutas regulan el diámetro vascular. Se ha demostrado que los pericitos contienen bandas de miofilamentos contráctiles (tropomiosina y miosina) localizados en las prolongaciones que envuelven a las células endoteliales las cuales al igual que las células de musculo liso pueden regular el diámetro vascular aumentando o disminuyendo el flujo capilar. Muchos factores están implicados regulando el crecimiento de los pericitos tal es el caso del factor de crecimiento derivado de plaquetas **PDGF** (del inglés: *platelet derived growth factor*), el cual fue uno de los primeros factores de crecimiento vascular que al ser secuenciado y caracterizado comparte similitudes con el factor de crecimiento del endotelio vascular **VEGF** (del inglés: *vascular endothelial growth factor*). El **PDGF** es una glucoproteína formada de 2 cadenas A (AA) o 2 cadenas B (BB) o una combinación de ambas

(AB), esta proteína funciona la división de los pericitos durante la angiogénesis. Células del sistema nervioso como los oligodendrocitos, astrocitos y células de la glía, así como algunos tipos de tumores cerebrales como los gliomas y los hemangiomas, la síntesis y secreción del PDGF esta elevada proponiendo que induce la formación de los pericitos (10-11). La importancia del PDGF en la diferenciación de pericitos en los capilares recién formados, así como la combinación para inhibir los receptores para el VEGF han sido blanco de múltiples estudios farmacológicos en líneas celulares y diferentes tipos de neoplasias. Otras sustancias vasoactivas que son sintetizadas por las células endoteliales y tienen actividad en los pericitos son la **endotelina** (ET) principalmente la isoforma-1, la cual actúa como un potente vasoconstrictores en respuesta a la angiotensina tipo II, a la insulina, y a niveles bajos de oxígeno. Concentraciones bajas de oxígeno (O₂) regulan de manera inmediata en conjunto con las células endoteliales la contracción de los pericitos en modelos *in vitro* mientras que niveles elevados de bióxido de carbono (CO₂) producen relajación de los vasos sanguíneos (12). Este conjunto de moléculas funcionan como señales *autocrina* y/o *paracrina* regulando la contracción y relajación del pericito (13-14). El óxido nítrico (ON) es un radical libre, altamente reactiva con otras moléculas tales como el oxígeno molecular, anión superóxido, y ciertos metales (Fe⁺⁺) cobre (Cu⁺⁺) y manganeso (Mn), los cuales están unidos a proteínas. La reacción del óxido nítrico con el O₂ molecular produce nitritos (NO₂) y nitratos (NO₃) los cuales son inactivos en las células endoteliales. La liberación del óxido nítrico se produce por el roce de la sangre sobre la capa endotelial del vaso desencadenando vasodilatación función realizada en conjunto por las células endoteliales y los pericitos (15-16). Histológicamente los pericitos en el SNC se encuentran ubicados en la unidad neurovascular entre las células endoteliales, los astrocitos y las neuronas, funcionalmente intervienen activamente en la barrera hematoencefálica permitiendo la entrada de moléculas, leucocitos, algunos fármacos e intervienen en los procesos de regeneración neurovascular. Una disrupción en la funcionalidad de los pericitos conlleva a una hipoperfusión cerebral, alteraciones en la barrera hematoencefálica y cambios neurodegenerativos secundarios irreversibles (17-22). En conclusión,

los pericitos o células de Rouget en coordinación con las células endoteliales están implicadas en el proceso de angiogénesis, así como en la micro-vasculatura y metástasis tumoral (23).

FUNCIONES DE LAS CÉLULAS ENDOTELIALES Y FACTORES VASCULARES.

Las células endoteliales intervienen en el mecanismo de proliferación celular, síntesis y secreción de diferentes factores de crecimiento tales como *factor de crecimiento placentario* **PLGF** (del inglés: placenta growth factor), el *factor de crecimiento de fibroblastos* **FGF** (del inglés: fibroblast growth factor), el *factor de crecimiento transformante* **TGF-β1** (del inglés: transforming growth factor beta-1), la *interleucina-8* (**IL-8**), las angiopoyetinas 1/2 **ANG-1** y **ANG-2**, la *leptina* entre algunos factores vasculares. Un factor de crecimiento ampliamente estudiado es el *factor de crecimiento del endotelio vascular* **VEGF** (del inglés: vascular endothelial growth factor) y los subtipos: VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E, conforman una gran familia de proteínas que intervienen en el crecimiento de las células endoteliales y de la permeabilidad vascular (24-26). El VEGF es una glicoproteína homodimérica, que ejerce su función a través de sus receptores VEGFR-1, VEGFR-2, y VEGFR-3. Diferentes estudios han demostrado que los receptores VEGFR-2 y VEGFR-3 se expresan en el endotelio vascular pero no en las células neoplásicas de tumores sólidos (vejiga, hígado, pulmón, estómago). En la angiogénesis la síntesis del VEGF por las células endoteliales juega un papel fundamental para iniciar una serie de eventos moleculares para la formación de nuevos vasos sanguíneos dentro y en la circunferencia de las células tumorales una vez alcanzado los 2mm de tamaño. Múltiples estudios han relacionado el subtipo VEGF-A en los procesos de proliferación y migración de las células endoteliales, células inflamatorias y células tumorales. Los nuevos vasos son estructuralmente anormales tienen forma irregular, tortuosos, sin una organización conocida de arteriolas, capilares y vénulas. Concentraciones elevadas del VEGF se han relacionado con un rápido crecimiento tumoral y un mal pronóstico (27-30). En el 2002 un factor de crecimiento vascular fue caracterizado y secuenciado por LeCouter y col., al cual se le denominó *factor de crecimiento del endotelio vascular asociado a*

las glándulas endocrinas **EG-VEGF** (del inglés: endocrine gland derived-vascular endothelial growth factor) (**31-34**). El EG-VEGF ha sido clonado recientemente, su gen codifica una proteína de 305 aminoácidos con peso molecular de 8,600 dalton. La proteína madura contiene 86 aminoácidos, de los cuales 10 son residuos de cisteína. EG-VEGF tiene un 80% de homología con una proteína no tóxica derivada del veneno de la serpiente mamba negra, sorprendentemente tiene una baja homología con el factor de crecimiento endotelial (VEGF) a pesar de que ambas proteínas comparten funciones comunes como la promoción de la angiogénesis. Su papel fisiológico no es del todo conocido, sin embargo, se ha asociado a proliferación, migración celular, procesos de fenestración vascular, sensaciones de dolor y sobrevida neuronal. Su expresión está restringida a tejidos productores de esteroides sexuales (ovario, testículo, glándulas adrenales y placenta), mientras que una expresión baja ha sido detectada en tejidos como cerebro, músculo esquelético, intestino delgado, páncreas y colon (**35-37**). Su regulación ha sido asociada con procesos de hipoxia y esteroides sexuales (estrógenos, progesterona) en órganos como el ovario y placenta. Su actividad biológica está

mediada por dos receptores (PROKR1/2), acoplados a proteína G de membrana, la unión proteína-receptor induce la movilización de calcio y la señalización de las cinasas (quinasas) activadas por mitógenos (MAPK) (**38-40**). Su función se relaciona a promover la proliferación, migración y fenestración de células endoteliales de los vasos sanguíneos, sin embargo, el EG-VEGF no actúa sobre células endoteliales de tejidos como córnea, tejido cerebral y aorta. Interesantemente ambas proteínas EG-VEGF y VEGF son estructuralmente diferentes, pero funcionan de manera coordinada durante el proceso de angiogenesis, con la sobreexpresión de 1 o más reguladores positivos que intervienen en la angiogénesis (**Tabla 2**).

TUMORES CEREBRALES

Los tumores cerebrales son patologías generadas a partir de alteraciones moleculares en los procesos de proliferación, diferenciación, y muerte celular. De acuerdo con su origen embrionario, se clasifican como endo-mesoectodérmicos. Histológicamente, y siguiendo la clasificación de la Organización Mundial de la Salud publicada en el año 2000, se clasifican dependiendo de su estirpe celular de donde se origina el tumor (**Tabla 3**).

Tabla 2. Clasificación de factores Angiogénicos

Factores Pro-Angiogenicos	Factores Anti-Angiogenicos
Angiogenina	Angiostatina (AGS) fragmento de plasminógeno peritumoral (PIg)
Angiopoyetina-1	Antitrombina III
Factor de crecimiento de fibroblastos, ácido (FGF-1)	Fragmento de complemento CD59
Factor de crecimiento de fibroblastos, básico (B-FGF)	Fragmento de fibronectina
Folistatina	Fragmento de hexa sacárido de heparina
Factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF)	factor plaquetario-4 (PF4)
Factor de crecimiento de hepatocitos (HGF)	Fragmento de prolactina (PRL) 16-kD
Factor de crecimiento placentario (PIGF)	Gonadotropina coriónica humana (hCG)
Factor de crecimiento de células endoteliales derivado de plaquetas (PD-ECGF)	Oncogén relacionado con el crecimiento (GRO-β)
Factor de crecimiento derivado de plaquetas-BB (PDGF-BB)	Heparinas (enzima proteolítica)
Pleiotrofina (PTN)	Inhibidor de la ribonucleasa de placenta humana
Proliferina (PLF)	Inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1 (PAI-1)
Factor de crecimiento transformante alfa (TGF)-α	Inhibidores tisulares de metaloproteinasas (TIMPs)
Factor de crecimiento transformante β1 (TGF)-β1	Interferón alpha/beta [IFN-α/β y (gamma)]
Factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α)	Interleucina-12 (IL-12)
Factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF)	Fragmento de plasminógeno dominio "kringle" 5
Interleucina-8 (IL-8)	2-Metoxiestradiol
Leptina	Proteína-10 (IP-10) inducible por interferón-γ (IFN-γ)
Locus endotelial de desarrollo-1 (DEL-1)	Retinoides
Midkines	Tetrahidrocortisol
	Factor de crecimiento transformante beta-1 (TGF-β1)
	Trombospondina-1 (TSP-1)
	Vasostatina/fragmento de calreticulina (CRT)
	Vasculostatina

Tabla 3. Clasificación Histopatológica de Tumores del Sistema Nervioso Central y Periférico.

1. Origen neuroectodérmico o neuroepitelial.
A. Gliomas (50% del total)
Astrocíticos:
Astrocitoma pilocítico y astrocitoma subependimario de células gigantes (G-I).
Astrocitoma difusos (fibrilar, gemistocítico, protoplasmático) (G-II).
Astrocitoma anaplásico (G-III).
Glioblastoma multiforme (G-IV).
Oligodendrogiales:
Oligodendroglioma (G-II)
Oligodendroglioma anaplásico (G-III)
Ependimarios:
Subependimoma y ependimoma mixopapilar (G-I).
Ependimoma (G-II).
Ependimoma anaplásico (G-III).
Gliomas mixtos:
Oligoastrocitoma (G-II).
Oligoastrocitoma anaplásico (G-III).
Tumores de plexos coroides:
Papiloma (G-I).
Carcinoma (G-III).
B. Tumores neuronales y neuronales-gliales mixtos:
Neuocitoma central (G-I).
Gangliocitoma.
Ganglioglioma, Ganglioglioma anaplásico (G-III).
C. Tumores del parénquima pineal:
Pineocitoma, Pineoblastoma (G-IV).
D. Tumores embrionarios:
Tumores neuroectodérmicos primitivos (PNET).
Meduloblastoma.
Ependimoblastoma.
Esthesioneuroblastoma (nueroblastoma o tumor de nervio olfato)
Neuroblastoma.
Ganglioneuroblastoma.
2. Tumores de los nervios craneales y espinales.
Schwannoma.
Neurofibroma
3. Tumores de las meninges (15%-20% del total).
Meningiomas grado I (típico), II (atípico), III (anaplásico)
Tumor melanocítico.
Hemangiopericitoma, hemangioblastoma (G-IV)
4. Tumores de células germinales.
germinoma, coriocarcinoma, carcinoma embrionario, teratoma.
5. Linfomas primarios del SNC.
6. Tumores de la región celar.
Adenomas y macroadenomas de hipófisis.
Craneofaringioma.
7. Quistes y lesiones de tipo tumoral.
Quistes dermoide, epidemoide, coloidal, de la bolsa de Rathke.

Se denominan **tumores primarios** aquellos que tienen como origen el Sistema Nervioso Central, constituyen el 2-5% aproximadamente el 80% son de localización intracraneal y se derivan de las células gliales (células del sistema nervioso que componen, junto con las neuronas, el sistema nervioso central y periférico), e incluyen a los astrocitos (astrocitomas), células ependimales (ependimomas), oligodendrocitos (oligodendrogliomas), mientras que en el sistema periférico están presentes las células de Schwann (schwannomas), y de estructuras extra neurales tenemos los meningiomas y neurinomas. En general los tumores del SNC afectan más a el sexo

masculino con un pico de incidencia de los 60-65 años, mientras que los meningiomas, neurinoma y los schwannomas son neoplasias frecuentes del sexo femenino, con una incidencia entre los 40-60 años. La metástasis de los tumores primarios del SNC en adultos es extremadamente raro, la mayoría de las veces las complicaciones y muerte es por el crecimiento tumoral y compresión de las estructuras adyacentes vitales. Múltiples factores predisponentes han sido asociados: a) factores ambientales como la exposición a radiaciones ionizantes y materiales con cloruro de vinilo. b) factores genéticos muchos de estos tumores presentan diferentes mutaciones de genes supresores como p53, Myc (L-myc, N-myc y c-myc) y RAS. Los **tumores secundarios** son aquellos que se originan fuera del SNC y por metástasis llegan a este tejido. La Organización Mundial de la Salud (OMS) publicó en el 2007 un sistema de clasificación de los tumores del Sistema Nervioso Central basados en los diferentes grados del tumor (41). **Grado I:** Tumores bien delimitados con lento crecimiento, baja malignidad, que responden al tratamiento quirúrgico. **Grado II:** Tumores con bordes difusos lento crecimiento, capacidad infiltrativa progresiva que presentan un grado de malignidad elevado. **Grado III:** Tumores infiltrantes que presentan células anaplásicas (atipia nuclear y alta actividad mitótica), presentan un grado de malignidad elevado. **Grado IV:** Tumores con evidencia histopatológica de gran malignidad, rápida progresión con invasión en áreas cercanas y mal pronóstico a corto plazo. En la actualidad se han identificado cerca de 120 tipos diferentes de tumores cerebrales. En México, los tumores del Sistema Nervioso Central constituyen el segundo lugar de todas las neoplasias malignas, en la gran mayoría su tratamiento y pronóstico dependen de la edad de presentación, su histopatología, su estadio clínico y su localización. El astrocitoma (Ast) es el tumor primario más frecuentes en pediatría y jóvenes menores de 12 años, este tipo de tumor se clasifica como astrocitoma pilocítico, el cual muestra un patrón bifásico, con células bipolares de forma pilosa ("pilocítico"), la resección total del tumor tiene una supervivencia mayor del 90% a 10 años, mientras que una resección parcial la supervivencia disminuye al 40% (42-44). El meduloblastoma representa el 20% de los tumores dando metástasis a través del líquido cefalorraquídeo a diferentes tejidos y

órganos (hueso, hígado, pulmón y médula ósea). (45-46). En los Estados Unidos, la incidencia anual de los tumores cerebrales primarios en población infantil es de 4.5% en tumores malignos y del 2.0% en tumores no malignos. Reportes en la literatura han demostrado que diferentes tumores del SNC, expresan receptores para hormonas esteroides (progesterona, estrógenos y andrógenos), además se ha documentado que muestran una dependencia hormonal para su desarrollo y crecimiento, sin embargo, <25% responden a tratamientos hormonales (47-49). Al igual que muchos de los tejidos que sintetizan hormonas sexuales, diversas enzimas (*aromatasa*, la *5- α -reductasa* y la *3- α -HSD*), han sido localizadas en el SNC, estas enzimas esteroides en metabolitos activos tal es el caso de la progesterona que se biotransforma en pregnenolona la cual tiene efectos en la regeneración neuronal y en la formación de mielina en las células gliales. En el glioblastoma uno de los tumores más frecuentes y agresivos del SNC se han localizado receptores para hormonas esteroides los cuales inducen el crecimiento de las células tumorales (50-51). Estudios realizados en modelos experimentales y en líneas celulares neoplásicas han mostrado que el efecto de compuestos estrogénicos como el **2-metoxiestradiol** (2-ME2, 2-MeO-E2) metabolito del estradiol y el **2-hidroxiestra-diol** (2-OHE2), actúan inhibiendo a nivel de las células endoteliales la formación de nuevos vasos sanguíneos (52). Otro esteroide, agonista es la **tibolona**, que presenta efectos similares en pacientes posmenopáusicas con una disminución importantes de síntomas vasomotores (53). Un grupo de sustancias químicas no esteroideos son los denominados **fitoestrógenos** constituidos por la **genisteína-isoflavona** compuestos que actúan selectivamente sobre el receptor estrogénico-beta, estas moléculas tienen un efecto anti-estrogénico (54). Dentro de los fármacos más estudiados que se administra en diferentes tipos de neoplasias está el **tamoxifeno** modulador selectivo de los receptores estrogénicos, se usa como terapia complementaria en aquellos tumores que presentan receptores para estrógenos (RE) e inhibe la actividad de los estrógenos circulantes, los cuales se han relacionado al crecimiento de diferentes tipos tumorales (55-56). El **RU-486** fue sintetizada por los químicos Daniel Philibert y Georges Teutsch, investigadores que sintetizaron

este fármaco esteroideo sintético, conocido como **mifepristona** su estructura química es similar a la progesterona con actividad antagonista a los receptores de progesterona (RP-A y RP-B). La mifepristona tiene buenos resultados en el tratamiento de algunos tumores cerebrales en los cuales presentan receptores (57-58). El tratamiento en las neoplasias del sistema nervioso central es sumamente complejo, debido que la mayoría de los tumores tienen una localización, compleja, aunada a la histopatología del tumor y el cuadro clínico en el momento del diagnóstico. Hay grandes avances en el o los tratamientos integrales con terapia hormonal sustitutiva (anticonceptivos orales, implantes subdérmicos, inyecciones y dispositivos intrauterinos hormonales), en pacientes menopáusicas y posmenopáusicas en el cual hay una disminución en el crecimiento tumoral.

HORMONAS ESTEROIDES

En los mamíferos existen principalmente tres órganos endocrinos que sintetizan hormonas esteroides: la corteza de las glándulas suprarrenales, el ovario y el testículo (59-63). Durante la gestación la placenta es considerada una fuente adicional para la síntesis de esteroides (64). La capacidad de las células especializadas para la biosíntesis de esteroides es determinada por la presencia y actividad de complejos enzimáticos codificados en genes de expresión tejido-específico.

El nivel de expresión de cada enzima varía dependiendo de las siguientes características:

- La expresión celular y/o tisular que es determinada durante la etapa embriogénica de diferenciación celular.
- La expresión basal en ausencia de cualquier tipo de estimulación hormonal.
- La expresión regulada por señales hormonales.

Cada una representa la funcionalidad de elementos que regulan diferentes genes. A partir de la molécula del colesterol (C-27), son sintetizadas todas las hormonas esteroides, las células específicas en los tejidos pueden sintetizar colesterol **de novo** a partir de acetato, o bien pueden movilizar ésteres del colesterol

de crecimiento extracelulares. Un factor ampliamente estudiado en las primeras etapas de la angiogénesis es la hipoxia, la cual se presenta como señal de una importante disminución de nutrientes y oxígeno (O_2) en una determinada área celular, activando receptores localizados en las células endoteliales, las cuales liberan enzimas denominadas proteasas (estas enzimas funcionan rompiendo los enlaces peptídicos de las proteínas), una vez degradada la membrana basal de las células endoteliales, estas se separan de su pared vascular original, iniciando el proceso de migración, y proliferación para formar estructuras tubulares sólidas semi-organizadas. Una vez separadas las células endoteliales las que dan inicio a la proliferación se denominan *células de punta*, y las que van en la hilera posterior a las que lideran se conocen como *células de tallo*, por lo cual las células de tallo, permite al nuevo brote capilar crecer en longitud de manera continua. La secreción de factores pro-angiogénicos en especial del VEGF atraer la migración de las células endoteliales, las cuales se unen entre ellas mediante proteínas denominadas integrinas, estos pequeños brotes inician lo que posteriormente formara un vaso sanguíneo. Durante las primeras etapas de la angiogénesis existe la disociación entre las células endoteliales y los pericitos estos últimos presentan cambios morfológicos como células más pequeñas y acortamiento en sus ramificaciones. Estos cambios se han relacionado a que la gran mayoría de los pericitos pueden dar lugar a células con capacidad pluripotencial y fenotipos altamente proliferativos.

The diagram illustrates the structure of a nephron, the functional unit of the kidney. It shows the renal corpuscle (1) at the top, which contains the glomerulus (2) and Bowman's capsule (3). The renal tubule (4) is shown as a series of cells (5) that collect filtrate from the capsule and transport it away. A blood vessel (6) is shown branching into the glomerulus. A collecting duct (7) is shown receiving filtrate from the tubule.

Figura 3. Modelo representativo de la angiogénesis.

La angiogénesis es el proceso fisiológico que consiste en la formación de nuevos vasos sanguíneos a partir de los vasos preexistentes (67-70). Las células endoteliales, los fibroblastos, células de la glía, macrófagos y mastocitos expresan una serie de diferentes proteínas (quimioquinas, citoquinas y metaloproteinasas), que tienen como función la interacción con el endotelio vascular en respuesta a factores de hipoxia, hormonas, enzimas y factores

El número 1 y 2 se representan algunos tipos de receptores a los cuales se unen diferentes factores de crecimiento endotelial (FGF, VEGF). El 3 representa la degradación de las membranas basales las cuales permiten que las células se desprendan entre sí, este microambiente representado por el número 6 y 7, estimula la síntesis de proteínas por parte de las células endoteliales (CEs) y los pericitos representados por los números 4 y 5.

REFERENCIAS

- 1.-Bain BJ. Endothelial cells. *Am J Hematol.* 2013; 88: 517.
- 2.-Sturtzel C. Endothelial Cells. *Adv Exp Med Biol.* 2017; 1003: 71-91.
- 3.-Orlova VV, van den Hil FE, Petrus-Reurer S, Drabsch Y, Ten Dijke P, Mummery CL. Generation, expansion and functional analysis of endothelial cells and pericytes derived from human pluripotent stem cells. *Nat Protoc.* 2014; 9: 1514-1531.
- 4.-Cong X, Kong W. Endothelial tight junctions and their regulatory signaling pathways in vascular homeostasis and disease. *Cell Signal.* 2020; 66: 109485.
- 5.-Bazzoni G, Dejana E. Endothelial cell-to-cell junctions: molecular organization and role in vascular homeostasis. *Physiol Rev.* 2004; 84: 869-901.
- 6.-Barathi S, Angayarkanni N, Sumantran VN. GLUT-1 expression in bovine retinal capillary endothelial cells and pericytes exposed to advanced glycation end products. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2010; 51: 6810-6814.
- 7.-Eberth CJ (1871) *Handbuch der Lehre von den Geweben des Menschen und der Thiere* (W. Engelmann, Leipzig).
- 8.-Attwell D, Mishra A, Hall CN, O'Farrell FM, Dalkara T. What is a pericyte? *J Cereb Blood Flow Metab.* 2016; 36: 451-455.
- 9.-Payne LB, Zhao H, James CC, Darden J, McGuire D, Taylor S, et. al. The pericyte microenvironment during vascular development. *Microcirculation.* 2019; 26: e12554.
- 10.-Li X, Eriksson U. Novel PDGF family members: PDGF-C and PDGF-D. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2003; 14: 91-98.
- 11.-Funa K, Sasahara M. The roles of PDGF in development and during neurogenesis in the normal and diseased nervous system. *J Neuroimmune Pharmacol.* 2014; 9: 168-181.
- 12.-Rodriguez D, Watts D, Gaete D, Sormendi S, Wielockx B. Hypoxia pathway proteins and their impact on the blood vasculature. *Int J Mol Sci.* 2021; 22: 9191.
- 13.-Huang H. Pericyte-Endothelial Interactions in the Retinal Microvasculature. *Int J Mol Sci.* 2020; 21: 7413.
- 14.-Nishiyama SK, Zhao J, Wray DW, Richardson RS. Vascular function and endothelin 1: tipping the balance between vasodilation and vasoconstriction. *J Appl Physiol.* (1985). 2017; 122: 354-360.
- 15.-Liao FF, Lin G, Chen X, Chen L, Zheng W, Raghow R, et al. Endothelial Nitric Oxide Synthase-Deficient Mice: A Model of Spontaneous Cerebral Small-Vessel Disease. *Am J Pathol.* 2021; 191: 1932-1945.
- 16.-Chakravarthy U, Stitt AW, McNally J, Bailie JR, Hoey EM, Duprex P. Nitric oxide synthase activity and expression in retinal capillary endothelial cells and pericytes. *Curr Eye Res.* 1995; 14: 285-294.
- 17.-Crouch EE, Doetsch F. FACS isolation of endothelial cells and pericytes from mouse brain microregions. *Nat Protoc.* 2018; 13: 738-751.
- 18.-Alarcon-Martinez L, Yemisci M, Dalkara T. Pericyte morphology and function. *Histol Histopathol.* 2021; 36: 633-643.
- 19.-Langen UH, Ayloo S, Gu C. Development and Cell Biology of the Blood-Brain Barrier. *Annu Rev Cell Dev Biol.* 2019; 35: 591-613.
- 20.-Armulik A, Genové G, Mäe M, Nisancioglu MH, Wallgard E, Niaudet C, et. al. Pericytes regulate the blood-brain barrier. *Nature.* 2010; 468: 557-561.
- 21.-Sweeney MD, Ayyadurai S, Zlokovic BV. Pericytes of the neurovascular unit: key functions and signaling pathways. *Nat Neurosci.* 2016; 19: 771-783.
- 22.-Shimizu F, Kanda T. Pericytes of the Nervous System: Physiological and Pathological Role. *Brain Nerve.* 2020; 72: 151-158.
- 23.-Armulik A, Abramsson A, Betsholtz C. Endothelial/pericyte interactions. *Circ Res.* 2005; 97: 512-523.

- 24.- Cross MJ, Dixelius J, Matsumoto T, Claesson-Welsh L. VEGF-receptor signal transduction. *Trends Biochem Sci.* 2003; 28: 488-494.
- 25.-Roskoski R Jr. VEGF receptor protein-tyrosine kinases: structure and regulation. *Biochem Biophys Res Commun.* 2008; 375: 287-291.
- 26.-Carmeliet P. VEGF as a key mediator of angiogenesis in cancer. *Oncology.* 2005;69 Suppl 3:4-10.
- 27.-Dvorak HF. Angiogenesis: update 2005. *J Thromb Haemost.* 2005; 3: 1835-1842.
- 28.-G. Christofori, P. Naik, D. Hanahan. Vascular endothelial growth factor and its receptors, flt-1 and flk-1 are expressed in normal pancreatic islets and throughout islet cell tumorigenesis. *Mol Endocrinol.* 1995; 9: 1760-1770.
- 29.-Melincovici CS, Boşca AB, Şuşman S, Mărginean M, Mişu C, Istrate M, et. al. Vascular endothelial growth factor (VEGF) - key factor in normal and pathological angiogenesis. *Rom J Morphol Embryol.* 2018; 59: 455-467.
- 30.-Hicklin DJ, Ellis LM. Role of the vascular endothelial growth factor pathway in tumor growth and angiogenesis. *J Clin Oncol.* 2005; 23: 1011-1027.
- 31.-LeCouter J, Kowalski J, Foster J, Hass P, Zhang Z, Dillard-Telm L, et.al. Identification of an angiogenic mitogen selective for endocrine gland endothelium. *Nature.* 2001; 412: 877-884.
- 32.-LeCouter J, Zlot C, Tejeda M, Peale F, Ferrara N. Bv8 and endocrine gland-derived vascular endothelial growth factor stimulate hematopoiesis and hematopoietic cell mobilization. *Cell Biology.* 2004; 101: 16813-16818.
- 33.- LeCouter J, Lin R, Ferrara N. The role of EG-VEGF in the regulation of angiogenesis in endocrine glands. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol.* 2002; 67:217-221.
- 34.-Ferrara N, LeCouter J, Lin R, Peale F. EG-VEGF and Bv8: a novel family of tissue-restricted angiogenic factors. *Biochim Biophys Acta.* 2004; 1654: 69-78.
- 35.-Chung JY, Song Y, Wang Y, Magness RR, Zheng J. Differential expression of vascular endothelial growth factor (VEGF), endocrine gland derived-VEGF, and VEGF receptors in human placentas from normal and preeclamptic pregnancies. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89: 2484-2490.
- 36.-MY Cheng, FM. Leslie, QY. Zhou. Expression of prokineticins and their receptors in the adult mouse brain. *J Comp Neurol.* 2006; 20: 796-809.
- 37.-Kisliouk T, Levy N, Hurwitz A, Meidan R. Presence and regulation of endocrine gland vascular endothelial growth factor/ prokineticin-1 and its receptors in ovarian cells. *J Clinical endocrinology & Metabolism.* 2003; 88: 3700-3707.
- 38.-T. Soga, S. Matsumoto, T. Oda, T. Saito, H. Hiyama, J. Takasaki, et al. Molecular cloning and characterization of prokineticin receptors. *Bioch Biophys Acta.* 2002; 1579: 173-179.
- 39.-Costache MI, Ioana M, Iordache S, Ene D, Costache CA, Săftoiu A. VEGF expression in pancreatic cancer and other malignancies: A review of the literature. *Rom J Intern Med.* 2015; 53: 199-208.
- 40.-Bouzoubaa SM, Benlahfid M, Sidqui M, Aboussaouira T, Rifki C, Brouillet S, et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF) and Endocrine gland-VEGF (EG-VEGF) are down regulated in head and neck cancer. *Clin Otolaryngol.* 2020; 45: 788-795.
- 41.-Louis DN, Perry A, Wesseling P, Brat DJ, Cree IA, Figarella-Branger D, et al. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Neuro Oncol.* 2021; 23:1231-1251.
- 42.-Aguirre-Cruz L, Rodríguez-Pérez CE, de la Cruz-Aguilera DL, Acosta-Castillo GI, Ruano-Calderón L, Martínez-Moreno M, et al. Descriptive epidemiology and frequency variations of astrocytic tumors in the National Institute of Neurology and Neurosurgery of Mexico. *Salud Publica Mex.* 2020; 62: 255-261.
- 43.-Goodarzi A, Garza N, Lechpammer M, Anthony R, Zwienerberg M. The molecular oncology of bilateral high-grade thalamic astrocytomas in children. *Childs Nerv Syst.* 2019;35: 2047-2054.
- 44.-Zhang YW, Chai RC, Cao R, Jiang WJ, Liu WH, Xu YL, et al. Clinicopathological characteristics and survival of spinal cord astrocytomas. *Cancer Med.* 2020; 9: 6996-7006.
- 45.-Millard NE, De Braganca KC. Medulloblastoma. *J Child Neurol.* 2016; 31: 1341-1353.
- 46.-Orr BA. Pathology, diagnostics, and classification of medulloblastoma. *Brain Pathol.* 2020; 30: 664-678.

- 47.-Tavares CB, Gomes-Braga Fd, Costa-Silva DR, Escórcio-Dourado CS, Borges US, Conde-Junior AM, et al. Expression of estrogen and progesterone receptors in astrocytomas: a literature review. *Clinics (Sao Paulo)*. 2016; 71: 481-486.
- 48.-Hirtz A, Rech F, Dubois-Pot-Schneider H, Dumond H. Astrocytoma: A Hormone-Sensitive Tumor? *Int J Mol Sci*. 2020; 21: 9114.
- 49.-Valadez-Cosmes P, Germán-Castelán L, González-Arenas A, Velasco-Velázquez MA, Hansberg-Pastor V, Camacho-Arroyo I. Expression and hormonal regulation of membrane progesterone receptors in human astrocytoma cells. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2015; 154: 176-185.
- 50.-Wirsching HG, Galanis E, Weller M. Glioblastoma. *Handb Clin Neurol*. 2016; 134:381-397.
- 51.-Udaka YT, Packer RJ. Pediatric Brain Tumors. *Neurol Clin*. 2018; 36: 533-556.
- 52.-Mueck AO, Seeger H. 2-Methoxyestradiol-biology and mechanism of action. *Steroids*. 2010; 75: 625-631.
- 53.-Beltrán-Campos V, Díaz-Ruiz A, Padilla-Gómez E, Aguilar Zavala H, Ríos C, Díaz Cintra S. Effect of tibolone on dendritic spine density in the rat hippocampus. *Neurologia*. 2015; 30: 401-406.
- 54.-Rosero Arenas MA, Rosero Arenas E, Portaceli Armiñana MA, García García MA. Usefulness of phyto-oestrogens in reduction of blood pressure. Systematic review and meta-analysis. *Aten Primaria*. 2008; 40: 177-186.
- 55.-Jordan VC. Tamoxifen: catalyst for the change to targeted therapy. *Eur J Cancer*. 2008; 44: 30-38.
- 56.-Jordan VC. 50th anniversary of the first clinical trial with ICI 46,474 (tamoxifen): then what happened? *Endocr Relat Cancer*. 2021; 28: R11-R30.
- 57.-Permezel M, Aust N Z. The antiprogestosterone steroid, RU 486 (mifepristone). *J Obstet Gynaecol*. 1990; 30: 77-80.
- 58.-Mao J, Regelson W, Kalimi M. Molecular mechanism of RU 486 action: a review. *Mol Cell Biochem*. 1992; 109: 1-8.
- 59.-Miller WL. Steroidogenic enzymes. *Endocr Dev*. 2008; 13: 1-18.
- 60.-Hanukoglu I. Steroidogenic enzymes: structure, function, and role in regulation of steroid hormone biosynthesis. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 1992; 43: 779-804.
- 61.-Morales A, Vilchis F, Chávez B, Morimoto S, Chan C, Robles-Díaz G, et al. Differential expression of steroidogenic factors 1 and 2, cytochrome p450scc, and steroidogenic acute regulatory protein in human pancreas. *Pancreas*. 2008; 37: 165-169.
- 62.-Omura T, Morohashi K. Gene regulation of steroidogenesis. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 1995; 53: 19-25.
- 63.-Pelletier G. Steroidogenic enzymes in the brain: morphological aspects. *Prog Brain Res*. 2010; 181: 193-207.
- 64.-Karahoda R, Kallol S, Groessl M, Ontsouka E, Anderle P, Fluck C, et al. Revisiting Steroidogenic Pathways in the Human Placenta and Primary Human Trophoblast Cells. *Int J Mol Sci*. 2021; 22: 1704.
- 65.-Morales A, Cuéllar A, Ramírez J, Vilchis F, Díaz-Sánchez V. Synthesis of steroids in pancreas: evidence of cytochrome P-450scc activity. *Pancreas*. 1999; 19: 39-44.
- 66.-Zhang P, Rodriguez H, Mellon SH. Transcriptional regulation of P450scc gene expression in neural and steroidogenic cells: implications for regulation of neurosteroidogenesis. *Mol Endocrinol*. 1995; 9: 1571-1582.
- 67.-Ryken TC, McDermott M, Robinson PD, Ammirati M, Andrews DW, Asher AL, et al. The role of steroids in the management of brain metastases: a systematic review and evidence-based clinical practice. *J Neurooncol*. 2010; 96: 103-114.
- 68.-Goel HL, Mercurio AM. VEGF targets the tumour cell. *Nat Rev Cancer*. 2013; 13: 871-882.
- 69.-Maggi R, Poletti A, Casulari LA, Pimpinelli F, Piva F, Zanisi MR, et al. Effects and metabolism of steroid hormones in human neuroblastoma cells. *Steroids*. 1998; 63: 257-262.
- 70.-Atif F, Sayeed I, Yousuf S, Ishrat T, Hua F, Wang J, et al. Progesterone inhibits the growth of human neuroblastoma: in vitro and in vivo evidence. *Mol Med*. 2011; 17: 1084-1094.

EVALUACIÓN DE LOS CURSOS E-LEARNING EN MEDICINA DE PREGRADO DURANTE LA COVID-19.

Rosales Gracia Sandra¹

RESUMEN

Objetivo: Evaluar la satisfacción de los estudiantes sobre los cursos e-learning en medicina de pregrado durante la covid-19.

Material y método: Estudio observacional, descriptivo, prolectivo y transversal. En 298 estudiantes de medicina de una universidad particular, que fueron elegidos por muestreo no probabilístico y que incluyeron alumnos desde el primer hasta el octavo semestre de la carrera que cursaron sus materias a través de la plataforma educativa Classroom. Se excluyeron médicos internos de pregrado y pasantes. Se aplicó a los participantes una encuesta elaborada para cumplir el objetivo del estudio. La validación del instrumento de medición se efectuó por un grupo de tres profesores del área. Dicha encuesta estuvo integrada por 22 ítems, de los cuales, 3 tuvieron opción de respuesta abierta y el resto, respuesta cerrada. La validación del instrumento de medición se efectuó por un grupo de tres profesores del área.

Resultados: Se encuestaron un total de 298 alumnos de la carrera de medicina. El 51.0% se sintió motivado de participar en los cursos, la calidad didáctica se reportó en un 59.1% como satisfecho; el 56.1% refirió sentirse satisfecho en relación a su participación en las sesiones sincrónicas; el 36.2 % de los estudiantes se sintió solo en el curso.

Conclusión: Más de la mitad de los participantes de este estudio se sintieron satisfechos con los cursos en línea, aunque prefieren los presenciales.

Palabras clave: Evaluación, Elearning, medicina, COVID 19

SUMMARY

Objective: To assess student satisfaction about e-learning courses in undergraduate medicine during covid-19.

Material and methods: Observational, descriptive, prolective and cross-sectional study. In 298 medical students of a private university, who were chosen by non-probabilistic sampling and included students from the first to the eighth semester of the career who took their subjects through the Classroom educational platform. Undergraduate medical interns and interns were excluded. A survey designed to meet the objective of the study was administered to the participants. The validation of the measurement instrument was carried out by a group of three professors in the area. The survey consisted of 22 items, of which 3 were open-ended and the rest were closed-ended. The validation of the measurement instrument was carried out by a group of three teachers in the area.

Results: A total of 298 medical students were surveyed. 51.0% felt motivated to participate in the courses; 59.1% were satisfied with the didactic quality; 56.1% said they were satisfied with their participation in the synchronous sessions; 36.2% of the students felt lonely in the course.

Conclusion: More than half of the participants in this study were satisfied with the online courses, although they prefer face-to-face courses.

Key words: Evaluation, e-learning, medicine, COVID 19.

1.- Coordinadora de Investigación Área Ciencias de la Salud.

Autor correspondiente:

Sandra Rosales-Gracia
Universidad del Noreste. Escuela de Medicina "Dr. José Sierra Flores".
Tampico, Tamaulipas, México.
Tel: 833-230-3830 Ext. 2153
E-mail: srosales@une.edu.mx

INTRODUCCIÓN

La llegada sorpresiva de la pandemia COVID-19 obligó a las instituciones educativas de todos los niveles a implementar en forma rápida las clases en línea como alternativa para la impartición de clases a sus estudiantes. En nuestra universidad, en particular en la escuela de medicina, a pesar de tener experiencia en algunas materias con diseño en línea, no lo existía en la mayoría, ya que la naturaleza misma de la carrera exige de la presencialidad para la adquisición de las competencias del médico, lo que motivó a la institución a capacitar en forma inmediata a los profesores.

Algunos investigadores⁽¹⁻³⁾ mencionaron en sus trabajos que, derivado de la pandemia, la obligación de impartir a distancia las clases fue imperante, ejerciendo un impacto en la educación médica, que como todos sabemos requiere de la adquisición de ciertas habilidades prácticas y trabajo en equipo.

En otros trabajos, los investigadores⁽⁴⁾ han señalado que los profesores incorporaron sesiones virtuales a sus clases presenciales. El proceso de inclusión de las clases en línea no solo fue en nuestro país, sino que ha sido mencionado por investigadores del tema, que el proceso de virtualización también ha ocurrido en otros países como Singapur e India⁽⁵⁻⁶⁾.

En su trabajo Zerpa y Zerpa⁽⁷⁾ hacen referencia al hecho de que el docente se enfrenta a los retos del cambio digital en la educación.

Arocha y cols.⁽⁸⁾ por su parte, han mencionado que las TIC también permiten aumentar la efectividad del trabajo del profesor, sin llegar a sustituir su función educativa y humana, así como organizar la carga de trabajo de los estudiantes y el tiempo para su formación integral, con el fin de elevar la motivación hacia la enseñanza y el aprendizaje, y así garantizar la asimilación de lo esencial.

A propósito de la opinión de los alumnos Suasti⁽⁹⁾ menciona que existen diferentes grados de satisfacción de los estudiantes respecto a cómo se sienten con la incorporación del aula virtual a sus asignaturas, y se ha observado que incluso

algunos mejoran su rendimiento académico, mientras que los que no poseen ordenador o acceso a internet por problemas económicos ven complicado su aprendizaje.

La satisfacción de los estudiantes respecto al método, los contenidos y principalmente la comunicación en línea con el docente es parte del éxito de los programas virtuales. La calidad educativa del método virtual trasciende no sólo a la experiencia de transmitir y compartir la información entre docentes y estudiantes, sino también a la satisfacción de los usuarios⁽¹⁰⁾.

Pericacho y cols.⁽¹¹⁾ han descrito que, además, del contenido teórico, decidieron conectar con los alumnos desde un aspecto más personal, y diseñaron para tal fin, algunos videos de 3-4 minutos de duración, donde comentaron novedades de la asignatura y aspectos técnicos, y expusieron su situación emocional como médicos y como profesores, ante este nuevo escenario sanitario y docente. Todos los lunes, a través de estos videos, compartieron con los alumnos cómo han experimentado la situación médica en el hospital, sus temores, aprendizajes y esperanzas; destacaron su sentir de solidaridad, vocación, compromiso, haciendo énfasis en que existe una oportunidad para la docencia del profesionalismo.

Otros autores⁽¹²⁾, que como todos en la actualidad por la pandemia, tuvieron que actuar e implementar sus aulas, comparten su experiencia y describen en su investigación que su curso virtual fue igual al curso presencial y que en realidad observaron ventajas del curso en línea al realizar mayor cantidad de preguntas a los estudiantes y obtener por igual y en forma más rápida, las respuestas de sus alumnos indicando que incluso las calificaciones también fueron muy similares a las que sus estudiantes obtenían en las clases presenciales, por lo que, consideraron la experiencia académica como muy positiva. Claro que, si describen que la única desventaja fue el no tener cara a cara a los estudiantes, lo cual los limitó en la interacción.

El objetivo de este estudio fue evaluar la satisfacción de los estudiantes sobre los cursos e-learning en medicina de pregrado durante la covid-19.

MATERIAL Y MÉTODOS.

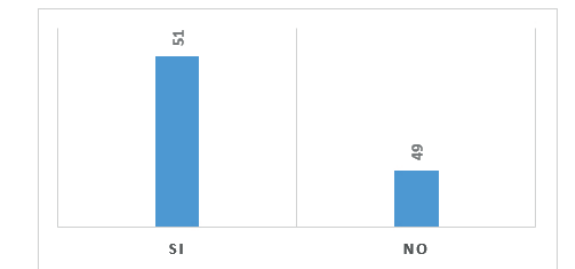
El diseño del estudio fue, observacional, descriptivo, prolectivo y transversal. La población de estudio estuvo constituida por 298 estudiantes de medicina de una universidad particular que fueron elegidos por muestreo no probabilístico y que incluyeron alumnos desde el primer hasta el octavo semestre de la carrera que cursaron sus materias a través de la plataforma educativa Classroom. En los criterios de exclusión se consideraron los estudiantes de medicina que se encontraban realizando el internado y el servicio social y como criterio de eliminación se estableció las encuestas incompletas. Se aplicó a los participantes una encuesta elaborada para cumplir el objetivo del estudio. La validación del instrumento de medición se efectuó por un grupo de tres profesores del área. Dicha encuesta estuvo integrada por 22 ítems, de los cuales, 3 tuvieron opción de respuesta abierta y el resto, respuesta cerrada. La aplicación de la encuesta se programó al finalizar los cursos durante la pandemia, a través de un cuestionario en google forms en internet, misma que no requirió de consentimiento informado por no afectar la integridad física ni moral de los participantes. El proyecto fue sometido a evaluación ante el Comité de Investigación del Área de Ciencias de la Salud de la Universidad.

RESULTADOS.

Se encuestaron un total de 298 alumnos de la carrera de medicina. No se eliminaron encuestas. El 90.3 % de los participantes se encontraban con estatus regular al momento de la aplicación del instrumento de medición.

Por un lado, en relación a la motivación sobre los cursos en línea implementados durante la pandemia (**Gráfica 1**), mencionaron que les parecían en algunos casos motivantes y que también dependía de la materia, al igual coincidieron en que los profesores los motivaron con comentarios de aliento y paciencia, además de darles consejos (**Tabla 1**). Por otra parte, en la misma tabla, se observan los porcentajes en los niveles de satisfacción para los ítems cantidad de tareas, claridad de los cursos y percepción de la adquisición del aprendizaje a través de los cursos en Classroom.

Gráfica 1. Percepción sobre la motivación de participar en los cursos en línea (%).



Fuente: elaboración propia

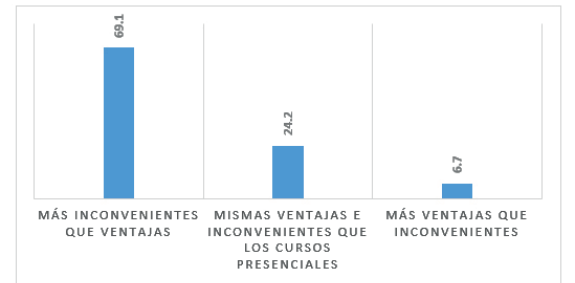
Tabla 1. Nivel de satisfacción según ítem.

Ítem	Nivel de satisfacción			
	Nada satisfecho	Poco satisfechos	Satisfecho	Muy satisfecho
Sentirse motivado por el profesor	8.4	32.7	52.9	6.1
Cantidad de tareas	23.2	26.6	45.1	5.1
Claridad con la que se encuentran diseñados los cursos	7.8	34.5	52.7	5.1
Satisfacción por el aprendizaje que adquiere a través de los cursos en línea	10.8	41.1	43.1	5.1

Fuente: elaboración propia

El 74.7 % de los estudiantes reportaron que no sienten un interés mayor por los cursos en línea e incluso un porcentaje alto consideraron que se tienen más inconvenientes que ventajas (**Gráfica 2**).

Gráfica 2. Descripción porcentual de la percepción sobre ventajas e inconvenientes de los cursos en línea.



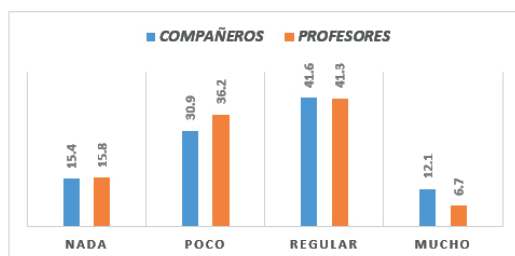
Fuente: Elaboración propia

En cuanto al grado de dificultad de los cursos, un 53.9 % de los encuestados los consideraron más difíciles que cuando son presenciales y solo

el 15.2% manifestó que le resultaron fáciles. Sin embargo, al mencionar el tema del entorno de trabajo, específicamente la interfaz, el 55.7% de las veces respondieron que les pareció sencilla de comprender y solo el 14.1 %, la percibió como difícil.

Sobre la percepción de la comunicación con sus compañeros y los profesores, se aprecia en la **Gráfica 3**, que los porcentajes son similares en ambos casos.

Gráfica 3. Distribución porcentual de la percepción de la comunicación con compañeros y profesores a través del Classroom.



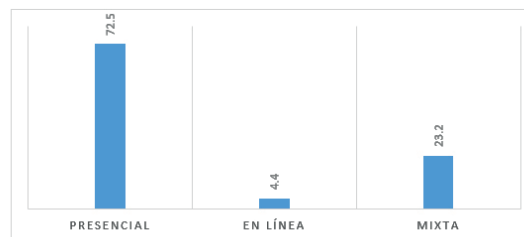
Fuente: Elaboración propia

El número de sesiones sincrónicas de los cursos fue considerado en un 75.8 % como adecuado; la calidad didáctica se reportó en un 59.1% como satisfecho,

3.0 % muy satisfecho, 33.2 % poco satisfecho y solo el 4.7% se sintió nada satisfecho.

Resultó interesante observar que, en cuanto al nivel de satisfacción sobre su propia participación en las sesiones realizadas de manera sincrónica en las clases, el 4.5 % no se consideró satisfecho, el 30.7 % poco satisfecho, el 56.1% refirió sentirse satisfecho y el 8.4 % muy satisfecho. En cuanto al uso de herramientas de comunicación disponibles en los cursos de Classroom, el mayor porcentaje correspondió al nivel muy satisfecho en un 5.7%, 55.4% para el nivel satisfecho, 32.8 % para el poco satisfecho y 6.1%, nada satisfecho. Sobre la preferencia de la modalidad educativa, se observa que definitivamente, la mayoría de los estudiantes considera mejor opción la presencial (**Gráfica 4**).

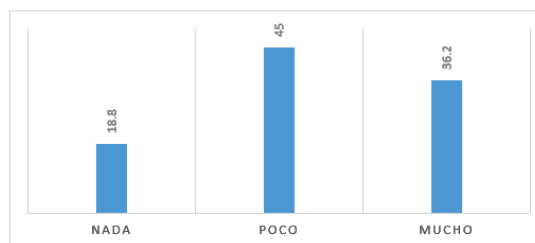
Gráfica 4. Modalidad educativa de preferencia. Distribución porcentual.



Fuente: Elaboración propia

En relación a la sensación de soledad o abandono en el curso que percibieron los estudiantes, se puede observar en la **Gráfica 5**.

Gráfica 5. Modalidad educativa de preferencia. Distribución porcentual.



Fuente: Elaboración propia

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES.

La educación en medicina se ha transformado en forma brusca, de las clases cien por ciento presenciales hemos migrado por obligación a las virtuales y ahora híbridas. Tal proceso, por supuesto, no ha sido nada fácil, desde considerar que los docentes no se encontraban con una preparación idónea para el diseño en línea de los cursos, hasta contemplar los inconvenientes tecnológicos que, definitivamente influyen en la calidad de un curso llevado totalmente en línea. Por ello, y para cumplir con el objetivo propuesto en el estudio y con el interés de evaluar precisamente estos cursos, teniendo muy claro que lo que interesa como docentes es el aprendizaje significativo de los estudiantes es que se requiere de la opinión del estudiante. Es este sentido que nuestros estudiantes evidenciaron algunos aspectos importantes sobre su participación en

los cursos en línea, observándose que en relación a la motivación que sintieron por parte de los docentes, el mayor porcentaje señalado entre satisfecho y muy satisfecho fue casi del 70.0 %, misma variable medida por otros autores⁽¹³⁾ evidenciaron que la media de respuestas en una encuesta tipo Likert fue de 2.3, donde el 1 correspondió a mala motivación y hasta 5, que significó buena motivación. En cuanto a la opinión sobre la metodología educativa en línea, en esta investigación se percibió en su mayoría, que los cursos presentaban más inconvenientes que ventajas en contraposición a lo que opinaron los estudiantes encuestados por otros investigadores⁽¹⁴⁾ que reportaron que sus alumnos se mostraron satisfechos con los cursos en línea, incluso que les pareció muy bien el hecho de que hubo grabaciones que ellos podían revisar en diferentes momentos y que las clases fueron más fluidas y se sintieron con la libertad de participar centrándose en lo más importante de la materia, por los tiempos más reducidos asignados para las clases, describieron que los profesores se esforzaron realizando mayor cantidad de material multimedia haciendo los cursos muy flexibles.

Teo y cols.,⁽¹⁵⁾ describen en sus hallazgos que los alumnos se encontraron muy satisfechos de participar en las reuniones sincrónicas de las clases virtuales, e incluso observaron mayor participación que en las clases presenciales en coincidencia con nuestros resultados, en los que los estudiantes reportaron en mayor porcentaje para los niveles de satisfecho y muy satisfecho para la misma variable.

En cuanto a la percepción de la calidad ofertada en los cursos diseñados, nuestros alumnos se percibieron satisfechos en más de un 60 por ciento, lo que otros autores⁽¹⁶⁾ reportaron que sus encuestados otorgaron un promedio de 8.4 para la satisfacción global de la calidad docente al menos en un curso de farmacología.

La sensación de soledad durante los cursos en línea fue percibida por los participantes de este estudio en los niveles más bajos en coincidencia con los resultados reportados por Mercado y cols.,⁽¹⁷⁾ en los que sus estudiantes se también expresaron en bajo porcentaje el no sentirse acompañados.

Los hallazgos del presente estudio coinciden con otros investigadores⁽¹⁸⁾ en que durante la pandemia los autores principales del proceso enseñanza aprendizaje mostramos nuestra capacidad para adaptarnos al cambio y que logramos que los cursos virtuales fueran lo mejor llevados en ambas direcciones.

En conclusión, más de la mitad de los participantes de este estudio se sintieron satisfechos con los cursos en línea, aunque prefieren los presenciales.

REFERENCIAS

- 1.-Ferrel MN, Ryan JJ. The impact of COVID-19. Medical Education. Cureus. 2020;12: e7492.
- 2.-Rolak S, Keefe AM, Davidson EL, Aryal P, Parauji S. Impacts and challenges of United States medical students during the COVID-19 pandemic. World J Clin Cases. 2020; 8 (15): 3136-41.
- 3.-Rose S. Medical student education in the time of COVID- 19. JAMA. [Revista on line] 2020 [citado 15 octubre 2022]; 323(21): 2131-2132. Disponible en: file:///C:/Users/srosales/Downloads/jama_rose_2020_vp_200069.pdf
- 4.-Bañados E. A blended-learning pedagogical model for teaching and learning EFL successfully through an online interactive multimedia environment. Calico Journal. [Revista on line] 2013 [citado 15 octubre 2022]; 23(3):533-50. Disponible en: <https://www.jstor.org/stable/24156354>
- 5.-Kanneganti A, Sia CH, Ashokka B, Ooi SBS. Continuing medical education during a pandemic: an academic institution's experience. Postgrad Med J. [Revista on line] 2020 [citado 2 octubre 2022];96(1137):384-6. Disponible en: <https://pmj.bmj.com/content/postgradmedj/96/1137/384.full.pdf>
- 6.-Singh K, Srivastav S, Bhardwaj A, Dixit A, Misra S. Medical education during the COVID-19 pandemic: a single institution experience. Indian Pediatr. 2020; 57(7):678-679.
- 7.-Zerpa CAP, Zerpa MYP. Clases on line con móviles durante la pandemia (estudio de caso). Revista Vinculando. [Revista on line] 2020 [citado 20 octubre 2022]. Disponible en: <http://vinculando.org/educacion/clases-on-line-con-moviles-durante-la-pandemia-estudio-de-caso.html>

- 8.-Arocha C, Castillo A, Bustamante L, Hernández P, González A, González B. Curso de Dirección en Salud en ambiente virtual de enseñanza aprendizaje. Educación Médica Superior. [Revista online] 2012 [citado 7 octubre 2022]; 26(4). Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/ems/v26n4/ems04412.pdf>
- 9.-Suasti C. Satisfacción de los estudiantes de la enseñanza superior con las clases virtuales. [Proyecto de Investigación]. Ecuador: Instituto Politécnico de Leiria/Universidad Técnica de Manabí; 2018. Disponible en: https://iconline.ipleiria.pt/bitstream/10400.8/3641/1/UPTIC_Relatorio-CLAUDIA%20SUASTI_27agosto18.pdf
- 10.-Boullosa C, Bustamante P, Juzcamaita H. Satisfacción del uso del aula virtual en estudiantes de segunda especialización del instituto de educación superior tecnológico público del ejército. [Tesis] Santiago de Surco, Perú: Universidad Marcelino Champagnat; 2017. Disponible en: <http://repositorio.umch.edu.pe/handle/UMCH/429>
- 11.-Pericacho M, Rosado JA, Pons de Villanueva J, Arbea L. Experiencias de Docencia Virtual en Facultades de Medicina Españolas durante la pandemia COVID-19: Anatomía, Fisiología, Fisiopatología, Oncología. Rev Esp Edu Med. [Revista online] 2020 [citado 15 octubre 2022]; 1:32-39. Disponible en: <https://revistas.um.es/edumed/article/view/424931/282711>
- 12.-Santonja Medina F. Método de enseñanza integral basado en el aprendizaje de las competencias básicas profesionales médicas. Guerrero RC, Miralles MP, editores. Innovación y modelos de aprendizaje en la educación superior. Universidad de Murcia, Murcia: Editum; 2018. p.224-235.
- 13.-Brotons P, Virumbrales M, Elorduy M, Mezquita P, Graell M, Balaguer A. ¿Aprender Medicina a distancia?: percepción de estudiantes confinados por la pandemia COVID-19. Rev Med Chile. [Revista on line] 2020 [citado 20 octubre 2022];148: 1461-1466. Disponible en: <https://www.scielo.cl/pdf/rmc/v148n10/0717-6163-rmc-148-10-1461.pdf>
- 14.-Ruiz Moral R, Sierra Isturiz J, García Miguel MJ, Cerro A, García de Leonardo C, Turpin Sevilla MC, et al. Opiniones de profesores y alumnos sobre un programa integral online en medicina durante el confinamiento por COVID-19. [Revista on line] 2021 [citado 20 septiembre 2022]; 22:206-214. Disponible en: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S1575181321000176?token=9E6DC307B9B6C-BEFE361A5F8A815504A00CB1856B11623CEC2404EB820F1CD2A4B9A0501988A6256BF6ED-B2AE93022BB&originRegion=us-east-1&originCreation=20221027160738>
- 15.-Teo Siew Chin S, Jeremy B, Williams A. Theoretical framework for effective online learning. Universitas 21 Global [serie en internet] 2005 [citado 25 octubre 2022]; 13p. Disponible en: <https://www.researchgate.net/publication/228280606>
- 16.-Sanz EJ, Vicente Romero J, prieto A. Experiencias de docencia virtual en facultades de medicina españolas durante la pandemia COVID-19 (II) Farmacología, Inmunología. Rev. Esp. Edu. Med. [Revista on line] 2020 [citado 20 octubre 2022]; 1:74-81. Disponible en: <https://revistas.um.es/edumed/article/view/429481/282931>
- 17.-Mercado Rey MR, Cortez Orellana SA, Febres Ramos RJ. Satisfacción estudiantil en una facultad de medicina por la virtualización de la enseñanza en el contexto de la pandemia de COVID-19. FEM. [Revista on line] 2021[citado 6 septiembre 2022]; 24(1): 15-19. Disponible en: <https://scielo.isciii.es/pdf/fem/v24n1/2014-9832-fem-24-1-15.pdf>
- 18.-Acero González A, Toro Herrera SM, Ruiz Moreno LM, Yaver Suárez N. Enseñando medicina en tiempos de pandemia, una experiencia desde el curso de salud mental. Educación Médica. [Revista on line] 2022 [citado 5 octubre 2022]; 35(1):65-73. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/iat/v35n1/0121-0793-iat-35-01-65.pdf>

PREVALENCIA DE PREDIABETES EN POBLACIÓN ADSCRITA A LA CONSULTA DE MEDICINA FAMILIAR.

León BJ¹, Rosales GS², Segura CM³, Vázquez MA⁴

RESUMEN

Objetivo: Determinar la prevalencia de prediabetes de los derechohabientes del Consultorio 11 del Hospital General de Zona con Medicina Familiar No. 1 del IMSS de Ciudad Victoria, Tamaulipas.

Material y métodos: Se aplicó una encuesta prospectiva. Se incluyeron derechohabientes del consultorio 11 de Medicina Familiar del HGZ No. 1, ambos sexos, mayores de 18 años, que contestaron la Escala de FINDRISC. Se realizó estadística descriptiva. Se elaboró una base de SPSS v.20, las variables cuantitativas se expresan en media, desviación estándar y rango, las variables cualitativas en porcentaje. Se consideró un IC al 95% y un $\alpha=0.05$. Se envió al comité de investigación y ética con registro de autorización R-2020-2804-A17.

Resultados: Se incluyeron 180 pacientes con criterios de prediabetes de una población blanco de 2290 en el consultorio 11 del turno matutino del HGZ 1, dando una prevalencia del 7.86 %. El promedio de edad es de 57.2 años, S=11.5 e intervalo de 31 a 78 años. El grupo de edad más afectado fue el de 55 a 64 años con 37.8 % (n=68).

- En relación con la distribución del género el 60 % (n=108) son mujeres y el 40% (n=72) son hombres. Del total de pacientes encuestados el 17.8% (n=32) realizan al menos 30 minutos de actividad física y el 82.2% (n=148) no realizan actividad física.
- El porcentaje del perímetro abdominal en mujeres con cintura entre 94 y 102 cm fue de 35.6% (n=64) y para los hombres con cintura entre 80 y 88 cm es de 22.2% (n=40).
- En cuanto a la ingesta de frutas, verduras y hortalizas a diario el 80% (n=16) de las mujeres lo hacen y el 20% (n=4) y los hombres.
- Las puntuaciones obtenidas del total de pacientes encuestados con la escala de Findrisc para predecir riesgo de desarrollar enfermedad de Diabetes Mellitus tipo 2 a los 10 años es de un riesgo bajo para 4.4% (n= 8) pacientes, riesgo ligeramente elevado 28.9% (n= 52), pacientes con riesgo moderado 22.2% (n=40), pacientes de riesgo alto 6.7% (n= 48), pacientes de riesgo muy alto 17.8% (n= 32). De tal forma que el 66.7 % (n=120) tienen de moderado a muy alto riesgo de desarrollar Diabetes Mellitus.

Conclusión: La prevalencia de prediabetes es del 7.86% y tienen riesgo de moderado a muy alto de desarrollar Diabetes Mellitus al aplicar la escala de FINDRISC.

Palabras clave: Prevalencia, Prediabetes, Escala de FINDRISC

ABSTRACT

Objective: To determine prevalence of prediabetes of beneficiaries of clinic no. 11 of General Hospital of Zone with Family Medicine No. 1 of IMSS of Ciudad Victoria, Tamaulipas.

Material and methodology: A prospective survey was applied. Affiliates of Family Medicine Clinic No. 11 of HGZ No. 1, both genders, older than 18 years who answered FINDRISC scale, were excluded. A descriptive statistics was realized. A Microsoft® Excel® database was created and an IBM® SPSS® v20 database will be run; quantitative variables will be expressed in mean, standard deviation, and range; qualitative variables in percentage. An IC at 95% and an $\alpha=0.05$ were considered. The Research and Ethics Commitment approved the protocol under authorization record R-2020-2804-A17 of HGZMF 1.

Results: 180 patients with prediabetes criteria were included from a target population of 2290 in clinic 11 of the morning shift of HGZ 1, giving a prevalence of 7.86%. The average age is 57.2 years, S=11.5 and interval from 31 to 78 years. The most affected age group was from 55 to 64 years with 37.8 % (n=68).

- Regarding gender distribution, 60% are women (n=108) and 40% (n=72) are men. Of the total surveyed patients, 17.8% (n=32) perform at least 30 minutes of physical activity and 82.2% (n=148) do not perform physical activity.
- The percentage of the abdominal perimeter in women with a waist between 94 and 102 cm was of 35.6% (n=64) and for men with waist between 80 and 88 cm was of 22.2% (n=40).
- Regarding the intake of fruits and vegetables on a daily basis, 80% (n=16) of the women do so and 20% (n=4) of the men.
- The scores obtained from the total number of patients surveyed with the FINDRISC scale to predict the risk of developing type 2 Diabetes Mellitus disease at 10 years is of low risk for 4.4% (n= 8) patients, slightly elevated risk 28.9% (n= 52), patients with moderated risk 22.2% (n=40), high-risk patients 6.7% (n= 48), very high risk patients 17.8% (n= 32). In such a way that 66.7 % (n=120) have a moderate to very high risk of developing Diabetes Mellitus.

Conclusion: The prevalence of prediabetes is 7.86% and they have a moderate to very high risk of developing Diabetes Mellitus when applying the FINDRISC scale.

Key words: Prevalence, Prediabetes, FINDRISC Scale

1. Médica Familiar del Hospital General de Zona con Medicina Familiar No. 1 Ciudad Victoria, Tamaulipas del Instituto Mexicano del Seguro Social
2. Coordinadora de Investigación Área Ciencias de la Salud. Universidad del Noreste
3. Coordinador Auxiliar de Investigación en Salud de la OOAD-Tamaulipas del Instituto Mexicano del Seguro Social.
4. Médico Familiar de la Unidad de Medicina Familiar No. 67 del Instituto Mexicano del Seguro Social

Correo electrónico para correspondencia: jazmin.becky.ana@gmail.com

INTRODUCCIÓN

Prediabetes (o hiperglucemia intermedia) se define como un estado en el que los valores de glucemia son más altas que lo normal, menor que el umbral de diabetes, pero han alcanzado un nivel que muestra un mayor riesgo de desarrollar diabetes en el futuro. En 2012, Tabák argumenta que la definición de prediabetes ya no debería ser glucocéntrica. La prediabetes está asociada con disfunción microvascular generalizada y la evidencia ha demostrado cada vez más que los pacientes con prediabetes tienen secuelas microvasculares que representan daño al órgano final típico de la diabetes¹.

El término "prediabetes" abarca las entidades de IGT (Glucosa alterada de postcarga) o IFG (glucosa alterada en ayunas) o ambas. Estas definiciones se basan en la probabilidad de desarrollar diabetes manifiesta y han evolucionado en los últimos años²⁻³.

La prevalencia de la prediabetes duplica la presentación de la diabetes. Para el 2025 se esperan unos 418 millones de prediabéticos, estimándose que en Latinoamérica haya un poco más de 50 millones. La prediabetes eleva el riesgo absoluto de evolucionar a DM2 entre 3 y 10 veces en tres años. Algunos individuos con prediabetes ya tienen cambios microvasculares, antes de convertir a Diabetes. La identificación precoz de la prediabetes y su tratamiento temprano tienen el potencial de reducir o al menos retardar el progreso a DM2 y la presentación de enfermedad cardiovascular relacionada y la enfermedad microvascular. La conversión de hiperglucemia de ayuno (IFG) a diabetes, aumentó dos veces la mortalidad cardiovascular (Estudio Hoorn), el estudio DECODE encontró un mayor riesgo cardiovascular en IGT (Glicemia alterada postcarga), incluso con niveles normales en ayuno. La ADA (American Diabetes Association), AACE (American Association of Clinical Endocrinologists), y la OMS, han establecido la prediabetes como entidad nosológica al existir suficientes pruebas epidemiológicas de que su definición representa un estadio temprano de la diabetes, por ser muy prevalente, potencialmente prevenible, por haberse identificado un grupo de factores de riesgo bien definidos y por existir la posibilidad de reducir la morbilidad y la

mortalidad relacionadas, mediante intervenciones sobre estos factores⁴.

En México los datos de la ENSANUT 2006 muestran una prevalencia de DM2 en adultos mayores de 20 años del 10.7%, presentándose la Glucosa Alterada de Ayuno (GAA) en el 12.7% de los casos. Si se aplica la nueva recomendación de la Asociación Americana de Diabetes (ADA por sus siglas en inglés) de noviembre del 2004, de bajar el punto de corte de glucosa normal a menos de 100 mg/dl, la prevalencia de GAA se incrementa a 20.1%, lo que representa 16 millones de mexicanos mayores de 20 años, en alto riesgo de progresar al estado diabético. De hecho, la prevalencia de DM2 tiende a seguir aumentando. En información de la Secretaría de Salud de México se reporta que la prevalencia de diabetes paso de 8.2% en el año 2000 a 10.7% en 2006. En datos del año 2005 la mortalidad en mujeres mexicanas fue de 66.6 y en hombres de 56.7 por 100,000 habitantes ubicándose como causa número uno de muerte⁵.

Existen varias estrategias para el tamizaje de Diabetes Mellitus Tipo 2 que detectan situaciones de prediabetes⁶:

El "cribado oportunista", mediante la realización de glucemia sobre poblaciones a) que presentan un mayor riesgo de padecer prediabetes o DM2 [por ejemplo a partir de una edad o de un índice de masa corporal (IMC)]. Esta estrategia permite conocer una situación de prediabetes prevalente, así como una diabetes no diagnosticada.

La utilización de "reglas de predicción clínica" para la detección de personas con riesgo de b) DM2 y prediabetes, a través de registros de bases de datos o historia clínica informatizada (alertas).

El uso de "escalas de riesgo o cuestionarios" para la detección de prediabetes y DM2 como c) sistemas de detección primaria para identificar subgrupos de la población en los que, en una segunda etapa, la prueba de glucemia puede ser realizada de manera más eficiente.

En una Cohorte (n=1070 personas) de 1999 al 2010 que participaron en NHANES y que tuvieron

un historial auto informado de accidente cerebrovascular, reporta entre los sobrevivientes sin un diagnóstico formal de diabetes y prediabetes; 233 (32%) tenían prediabetes no diagnosticada y 27 (3,7%) tenían diabetes no diagnosticada y esta fue la más alta entre negros no hispanos⁷.

Un estudio en Kuwait concluye que la prediabetes prevalece (6.3%) entre adultos jóvenes de 18-36 años y mostró que la obesidad es un factor de predisposición de prediabetes. La prevalencia estimada de prediabetes en su estudio es similar a las estimaciones de los estudios anteriores realizados en Kuwait, que mostraron que la prediabetes afecta alrededor del 9.0% de los participantes de entre 17 y 24 años⁸.

Un estudio en Bangladesh de un total de 2,293 adultos 20 años y mayores, seleccionados al azar. Se buscó la asociación con obesidad central en personas con diabetes mellitus tipo 2 y prediabetes. Con este último la obesidad general y central se asoció significativamente con IGT e IFG⁹.

Se reporta una prevalencia de prediabetes de 30.6% (n = 5495) por FPG y 20.4% (n = 3664) según los criterios de HbA1c. La tasa de progresión a la diabetes a 5 años fue significativamente mayor en la prediabetes identificada por HbA1c que por las pruebas FPG (14.7% vs. 10.4%, p <0.001). Después de ajustar para los factores de riesgo convencionales, el Odds Ratio (OR) del desarrollo de diabetes fue mayor para los participantes con prediabetes identificados por HbA1c (OR 9.91, 8.24-11.9) que por FPG (OR 7.29, 5.97-8.89) (p = 0.026)¹⁰.

Un programa de prevención de Diabetes Mellitus demuestra que modificando intensamente el estilo de vida que incluye, pérdida de peso y actividad física, reduce en un 58% la incidencia de DM en 3 años¹¹.

El objetivo al detectar prediabetes es intentar revertir la condición y evitar que evolucione a diabetes. Específicamente es conseguir una reducción de un 5-10 % de peso, que el sujeto realice una actividad física de moderada intensidad (30 min/día) al menos cinco días a la semana y tener una glucosa sanguínea < 100 mg/dl¹².

La pérdida de peso y el ejercicio mejoran la sensibilidad a la insulina y la tolerancia a la glucosa en sujetos diabéticos y no diabéticos. (14) Varios estudios prospectivos importantes y revisiones sistemáticas concluyen que la conversión de ITG a DM2 puede retrasarse o evitarse mediante un régimen de tratamiento basado en la dieta y el ejercicio, midiéndose la reducción del riesgo desde el 28 % en el «Indian study» hasta el 67 % en el «Japanese study». La pérdida de peso es el factor determinante en la prevención de la diabetes, aunque en el estudio Prevención con dieta mediterránea (PREDIMED) se concluye que la dieta mediterránea disminuye la aparición de DM2 hasta un 40 %, sin necesidad de reducción de peso (efecto cualitativo de la dieta)¹⁵.

Un metaanálisis publicado recientemente incluyó un total de 22 estudios con desenlaces evaluados al menos tras 12 meses de una intervención clasificada como prevención primaria no farmacológica, y dio como resultado una pérdida de 2,71 kg de peso (intervalo de confianza del 95 %: -4,22 a 1,19) en el grupo de intervención respecto al grupo control. Traducido en términos de prevención, según los resultados del estudio Diabetes Prevention Program (DPP), cada kilo de peso reducido se traslada a una reducción de un 16 % en la incidencia de diabetes¹⁶.

Finalmente, un estudio en la población china, mediante una intervención dietética, durante seis años en pacientes con ITG y con un seguimiento una vez finalizado el ensayo clínico durante 20 años reportó una reducción del 47 % de la retinopatía diabética, del 29 % en la mortalidad cardiovascular y del 41 % en la mortalidad por todas las causas¹⁷.

Si bien el concepto de actividad física se basa en consumo energético, la condición física es un concepto fisiológico y psicológico en el cual el individuo posee la habilidad de realizar actividades diarias con vigor y atención, sin llegar a fatigarse, y con suficiente energía como para disfrutar momentos de ocio y enfrentar emergencias imprevistas¹⁸.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional, transversal,

descriptivo y prolectivo con 200 derechohabientes que se atendieron en el consultorio No. 11 del HGZMF No. 1. Se incluyeron derechohabientes mayores de 18 años, con diagnóstico de prediabetes en los últimos 12 meses, de ambos sexos y que aceptaran participar en el estudio. Mediante un muestreo consecutivo por conveniencia. Se les aplicó una encuesta directa con variables sociodemográficas y el cuestionario de FINDRISC.

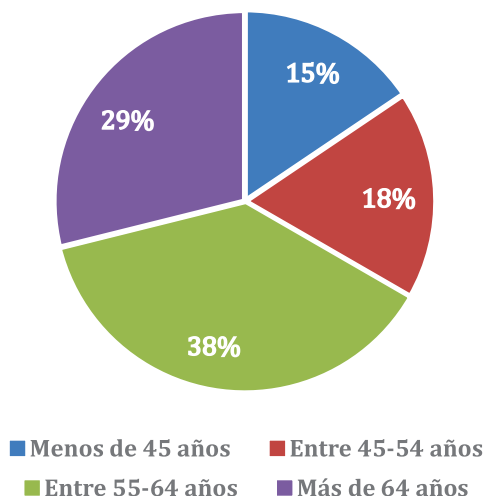
El protocolo fue aprobado con número de R-2020-2804-A17 en el Hospital General de Zona con Medicina Familiar No. 1 en Ciudad Victoria, Tamaulipas.

El análisis de datos obtenidos fue a través de estadística descriptiva. La prevalencia se expresó en 1 por cada 1000. Las variables cuantitativas se expresaron en media, desviación estándar y rango. Las cualitativas en porcentaje. Se creó una base de datos en la aplicación IBM® SPSS® V.20 para Microsoft Windows®. Se consideró un IC=95 % y $\alpha=0.05$.

RESULTADOS

Se incluyeron 180 pacientes con criterios de prediabetes de una población blanco de 2290 en el consultorio 11 del turno matutino del HGZ 1 dando una prevalencia del 7.86%. El promedio de edad es de 57.2 años, $S=11.5$ e intervalo de 31 a 78 años. El grupo de edad más afectado fue el de 55 a 64 años con 37.8 % (n=68). **Fig. 1**

Figura 1. Distribución de grupos de edad de los pacientes con prediabetes.



En relación con la distribución del género el 60 % (n=108) son mujeres y el 40% (n=72) son hombres. Del total de pacientes encuestados el 17.8% (n=32) realizan al menos 30 minutos de actividad física y el 82.2% (n=148) no realizan actividad física. **Tabla 1.**

Tabla 1. Frecuencia de actividad física que realizan los derechohabientes con prediabetes del HGZMF1.

	n	%
No	148	82.2
Sí	32	17.8
Total	180	100

Tabla 2. Análisis descriptivo de las variables de los derechohabientes con prediabetes del HGZMF1.

	Media	Desviación estándar	Mínimo	Máximo
Peso (kg)	77.4	15.9	75.1	80.5
IMC (Kg/m²)	30	4.7	29.5	30.9
Glucosa de ayuno (mg/dl)	109.7	6.7	100	125
HbA1c (%)	5.8	0.38	5.7	5.9

El porcentaje del perímetro abdominal en mujeres con cintura menor de 94 cm fue de 8.9% (n=16), para un perímetro abdominal entre 94 y 102 cm fue de 35.6% (n = 64), para un perímetro mayor de 102 cm fue de 15.6% (n=28). El porcentaje del perímetro abdominal en hombres con cintura menor de 80 cm es de 4.4 % (n=8), para hombres con cintura entre 80 y 88 cm es de 22.2% (n=40), para hombres con cintura con más de 88 cm es de 13.3% (n=24). **Tabla 3**

Tabla 3. Descripción del perímetro abdominal por género de los derechohabientes con prediabetes del HGZMF1 (n=180)

Mujeres	Perímetro abdominal	n	%
	Menos de 94 cm	16	8.9
	Entre 94 a 102 cm	64	35.6
	Más de 102 cm	28	15.6
Total		108	60

Hombres	Perímetro abdominal	n	%
	Menos de 80 cm	8	4.4
	Entre 80 a 88 cm	40	22.2
	Más de 88 cm	24	13.3
Total		72	40

En cuanto a la ingesta de frutas, verduras y hortalizas a diario el 80% (n=16) de las mujeres lo hacen y el 20% (n=4) y los hombres.

Tabla 4. Frecuencia de consumo diario de frutas, verduras y hortalizas por género en los derechohabientes del HGZMF con prediabetes

	Diario		No a diario	
	n	%	n	%
Hombres	4	20	68	42.5
Mujeres	16	80	92	57.5
Total	20	100%	160	100%

Las puntuaciones obtenidas del total de pacientes encuestados con la escala de Findrisc para predecir riesgo de desarrollar enfermedad de Diabetes Mellitus tipo 2 a los 10 años es de un riesgo bajo para 4.4% (n= 8) pacientes, riesgo ligeramente elevado 28.9% (n= 52), pacientes con riesgo moderado 22.2% (n=40), pacientes de riesgo alto 26.7% (n= 48), pacientes de riesgo muy alto 17.8% (n= 32). De tal forma que el **66.7%** (n=120) tienen de moderado a muy alto riesgo de desarrollar Diabetes Mellitus.

Tabla 5. Tipo de riesgo de desarrollar Diabetes Mellitus de acuerdo a la escala de FINDRISC en los derechohabientes del HGZMF con prediabetes.

	n	Porcentaje	Tipo de riesgo
Menos de 7 puntos	8	4.4	Bajo
De 7 a 11	52	28.9	Ligeramente elevado
De 12 a 14	40	22.2	Moderado
De 15 a 20	48	26.7	Alto
Más de 20	32	17.8	Muy alto
Total	180	100	

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

En México los datos de la ENSANUT 2006 muestran una prevalencia de DM2 en adultos mayores de 20 años del 10.7%, presentándose la Glucosa Alterada de Ayuno (GAA) en el 12.7% de los casos. En nuestro estudio encontramos una prevalencia del 7.8% de prediabetes en pacientes adscritos al consultorio 11 del turno matutino, casi la mitad de lo reportado a nivel Nacional. Consideramos que el objetivo al detectar prediabetes es intentar revertir la condición y evitar que evolucione a diabetes. Haider BN (2016) una estimación de prediabetes semejante a la de nuestro estudio del 6.3% (IC 95%: 4.8%-8.1%) con obesidad entre adultos jóvenes en Kuwait; un país con una alta prevalencia de obesidad y diabetes. Bigna J (2017) realizó búsquedas en estudios transversales basados en la población publicados entre el 1 de enero de 2000 y el 30 de abril de 2017 y reporta que la prevalencia de prediabetes fue del 7,1% (IC del 95%: 3,0-21,9; 4 estudios) en una muestra agrupada de 5.872 personas. Los principales factores que influyen en el incremento, es decir diabetes y prediabetes, son la edad, el sobrepeso y la obesidad. Aporta algo muy importante, que necesitan programas educativos enfocados a las personas y a la comunidad para poder impactar en la carga de la enfermedad en los países.

Para evitar la progresión de prediabetes a diabetes, específicamente, es conseguir una reducción de un 5-10 % de peso, que el sujeto realice una actividad física de moderada intensidad (30 min/día) al menos cinco días a la semana y tener una glucosa sanguínea < 100 mg/dl. La pérdida de peso y el ejercicio mejoran la sensibilidad a la insulina y la tolerancia a la glucosa en sujetos diabéticos y no diabéticos. Varios estudios prospectivos importantes y revisiones sistemáticas concluyen que la conversión de ITG a DM2 puede retrasarse o evitarse mediante un régimen de tratamiento basado en la dieta y el ejercicio. Dentro de los pilares del prevención y tratamiento de la Prediabetes, al igual que la diabetes mellitus tipo 2, es la pérdida de peso, siendo este, un

factor determinante en la prevención de la enfermedad, una actividad física moderada y una alimentación rica en frutas, verduras y hortalizas.

De acuerdo con la escala de FINDRISC para predecir riesgo de desarrollar Diabetes Mellitus tipo 2 encontramos riesgo bajo para 4.4% (n= 8) pacientes, riesgo ligeramente elevado 28.9% (n= 52), pacientes con riesgo moderado 22.2% (n=40), pacientes de riesgo alto 6.7% (n= 48), pacientes de riesgo muy alto 17.8% (n= 32). De tal forma que el 66.7 % (n=120) tienen de moderado a muy alto riesgo de desarrollar Diabetes Mellitus. Ocampo D y col. (2019) realizaron una investigación para determinar el riesgo de desarrollar Diabetes Mellitus tipo 2 Prediabetes por medio del cuestionario FINDRISC en pacientes 796 con intervalo de edad de 35 a 75 años que asistieron a consulta externa encontraron 11 % (n=88) con Prediabetes y 0,7% (n=6) diabetes. El 36,8% (n=293) tuvieron un FINDRISC igual o mayor de 12, de éstos a 30% se le diagnosticó prediabetes y 2% diabetes. En nuestro estudio el puntaje por arriba de 12 o más fue del 66.7 % (n=120) tienen de moderado a muy alto riesgo de desarrollar Diabetes Mellitus. Este mismo autor recomienda que además de los trastornos glicémicos y puntaje FINDRISC mayor o igual a 12 tienden a presentar dislipidemia, lo que indica la necesidad extenderse a un estudio metabólico completo.

Existen otros métodos para calcular el riesgo de Diabetes como el que Kim CH et. al. (2016) proponen el sistema "Prediabetes Risk Evaluation Scoring System" (PRESS), un sistema de puntuación simplificado para detectar prediabetes no diagnosticada entre la población adulta sana de Haryana, India, incluyeron 892 sujetos, donde 17.93% fueron prediabéticos. Con una puntuación óptima de >45, el área bajo la curva ROC es de 0,785 con una sensibilidad 84.37%, especificidad 58.47%, valor predictivo positivo 30.75% y negativo 94,48 %.

Es necesario continuar con líneas de investigación con diseños que intervengan

en la educación a las personas con riesgo de prediabetes y Diabetes mellitus, pero aún más allá, intervenciones donde se incremente la actividad física e intervenciones nutricionales con un impacto positivo.

REFERENCIAS

- 1.-Sorensen BM, Houben AJ, Berendschot TT, et al. Prediabetes and type 2 diabetes are associated with generalized microvascular dysfunction: the Maastricht study. *Circulation* 2016; 134: 1339–52.
- 2.-Tabák AG, Herder C, Rathmann W, Brunner EJ, Kivimäki M. Prediabetes: a high-risk state for diabetes development. *Lancet* 2012; 379: 2279–90.
- 3.-Ghody P, Shikha D, Karam J, Bahtiyar G. Identifying prediabetes – Is it beneficial in the long run. *Maturitas* 2015;81: 282–286
- 4.-Salamea CG. Actualización en el manejo de prediabetes y diabetes tipo 2 en APS.
- 5.-Friege F, Lara Esqueda A, Suverza A, Campuzano R, Vanegas E, et. al. Consenso de Prediabetes. Documento de posición de la Asociación Latinoamericana de Diabetes (ALAD) 2009;27(4):145-158.
- 6.-Mata CM, Artola MS, Escalada SJ, et. al. Consenso sobre la detección y el manejo de la Prediabetes. Grupo de Trabajo de Consensos y Guías Clínicas de la Sociedad Española de Diabetes. *Update en DIABETES* 2015;6(1):1-17
- 7.-Kim O, Ovbiagele B, Valle. Race-Ethnic Disparities in Cardiometabolic Risk Profiles among Stroke Survivors with Undiagnosed Diabetes and Prediabetes in the United States. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, Article in press 2017.
- 8.-Ben HN, Ziyab A. Prevalence of prediabetes and its association with obesity among college students in Kuwait: A cross-sectional study. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2016;119: 71-74.
- 9.-Siddiquee T, BBhowmik, Kanti KR. Association of general and central obesity with diabetes and prediabetes in rural Bangladeshi population. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews* 2015;9: 247–251.

- 10.-Chul-Hee K, Hong-Kyu K, Eun-Hee K. Risk of progression to diabetes from prediabetes defined by HbA1c or fasting plasma glucose criteria in Koreans Diabetes Research and Clinical Practice 2016;118:105-111.
- 11.-Watson C. Prediabetes: Screening, Diagnosis, and Intervention. The Journal for Nurse Practitioners 2017;13(3):216-221.
- 12.-Martínez-Castañeda D, Mota-Sanhua V, Olmos-Bringas, et. al. Modificación de indicadores clínicos en pacientes con prediabetes o Diabetes Mellitus tipo 2 por medio de un programa educativo. Aten Fam 2016;23(3):89-94.
- 13.-Norris SL, Zhang X, Avenell A, Gregg E, Schmid CH, Lau J. Longterm non-pharmacological weight loss interventions for adults with prediabetes. Cochrane Database of Systematic Reviews 2005;2:CD005270. Doi: 10.1002/14651858.CD005270.
- 14.-Norris SL, Zhang X, Avenell A, Gregg E, Schmid CH, Lau J. Longterm non-pharmacological weight loss interventions for adults with prediabetes. Cochrane Database of Systematic Reviews 2005;2:CD005270. Doi: 10.1002/14651858.CD005270.
- 15.-Pan XR, Li GW, Hu YH, Wang JX, Yang WY, An ZX, et al. Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance. The Da Qing IGT and Diabetes Study. Diabetes Care 1997;20: 537-44.
- 16.-Dunkley AJ, Bodicoat DH, Greaves CJ, Russell C, Yates T, Davies MJ, et al. Diabetes prevention in the real world: effectiveness of pragmatic lifestyle interventions for the prevention of type 2 diabetes and of the impact of adherence to guideline recommendations: a systematic review and metaanalysis. Diabetes Care 2014;37(4):922-33.
- 17.-Gong Q, Gregg EW, Wang J, AnY, Zhang P, Yang W. Longterm effects of a randomised trial of a 6-year lifestyle intervention in impaired glucose tolerance on diabetes-related microvascular complications: TheChina Da Qing Diabetes Prevention Outcome Study. Diabetologia 2011;54: 300-7.
- 18.-Caspersen CJ, Powell KE, Christenson GM. Physical activity, exercise, and physical fitness: definitions and distinctions for health-related research. Public Health Rep. 1985;100: 126-31.
- 19.-Haider BN, Ziyab HA. Prevalence of prediabetes and its association with obesity among college students in Kuwait: A cross-sectional study. diabetes research an clinical practice 2016;119: 71-74
- 20.-Ocampo D, Mariano h, Cuello k. Uso del instrumento FINDRISK para identificar el riesgo de prediabetes y diabetes mellitus tipo 2. REPÉRT MED CIR. 2019; 28(3):157-163
- 21.-Rajput R, Garga K, Rajput M. "Prediabetes Risk Evaluation Scoring System [PRESS]: A simplified scoring system for detecting undiagnosed Prediabetes." Primary care diabetes 2019;13(1): 11-15.

ESTADO CONVULSIVO COMO PRIMERA MANIFESTACIÓN DE SÍNDROME DE BARTTER: REPORTE DE UN CASO.

Mercedes Monserrath García Moreno¹, Josué Daniel Mujica Meza², Lucia Sánchez Eng³

RESUMEN

El síndrome de Bartter (SB) integra un grupo de tubulopatías causadas por mutaciones en los genes que codifican para los canales de sodio, potasio, calcio y cloro, caracterizado por hiponatremia, hipocalemia, hipocalcemia, hipocloremia, alcalosis metabólica, hiperreninemia e hiperaldosteronismo con presión arterial normal.^{1,2}

Objetivo: Identificar el síndrome de Bartter tipo V y las alteraciones hidroelectrolíticas, metabólicas y clínicas asociadas.

Caso clínico: Femenino de 11 meses de edad, ingresa a urgencias, trasladada de otra unidad hospitalaria, con estado epiléptico revertido, desequilibrio hidroelectrolítico, bajo peso, hipotonía, sin sostén cefálico, hepatomegalia, reflejos osteotendinosos (ROT's) exaltados, movimientos voluntarios muy limitados y edema en zonas de declive. Durante su estancia se documenta hiperreninemia con presión arterial normal, ultrasonido renal con datos sugestivos de glomerulopatía y pruebas de función renal normales. Se descarta el estado epiléptico de etiología neuro infecciosa, secundario a Toxoplasma, Rubéola, Citomegalovirus, Herpes simple y VIH (TORCH) y lesiones anatómicas vasculares o tumorales intracraneales, atribuyéndose el deterioro neurológico al desequilibrio metabólico. Se diagnostica SB tipo V por edad de presentación, manifestaciones y resultados de laboratorio, iniciando tratamiento con indometacina y corrigiendo las alteraciones metabólicas logrando recuperación neurológica, nutricional y metabólica.

Palabras clave: Desequilibrio Hidroelectrolíticos, Estado Epiléptico, Síndrome de Bartter.

ABSTRACT

Bartter syndrome (BS) is part of a group of tubulopathies caused by mutations in the genes that code for sodium, potassium, calcium, and chloride channels, characterized by hyponatremia, hypokalemia, hypocalcemia, hypochloremia, metabolic alkalosis, hyperreninemia and hyperaldosteronism with normal blood pressure.^{1,2}

Objective: Identify type V Bartter syndrome and its hydroelectrolytic, metabolic and clinical abnormalities.

We present the case of an 11-month-old infant who was admitted to the Hospital General B ISSSTE Tampico with corrected status epilepticus, fluid and electrolyte imbalance, low weight, hypotonia, without head support, hepatomegaly, elevated osteotendinous reflexes (ROT's), very limited voluntary movements and edema in areas of decline. During her stay it was reported hyperreninemia with normal blood pressure, renal ultrasound with images suggestive of glomerulopathy and normal renal function tests. Neuro-infectious status epilepticus, TORCH, anatomical vascular lesions or intracranial tumors, causing neurological impairment to be attributed to metabolic imbalance therefore making the diagnosis of BS type V by age of presentation, clinical symptoms, and laboratory results. Metabolic imbalance is corrected, and treatment is given with indomethacin, achieving neurological, nutritional, and metabolic recovery.

Keywords: Seizures, Hydro electrolytic imbalance, Status epilepticus, Bartter Syndrome.

1.- Médico General, egresada de la Escuela de Medicina de la Universidad del Noreste.

2.- Médico general, egresado de la Escuela de Medicina de la Universidad del Noreste.

3.- Médico Especialista en Pediatría. Hospital General B ISSSTE, Tampico, Tamaulipas.

INTRODUCCIÓN

El Síndrome de Bartter es una enfermedad poco conocida, la Organización Mundial de la Salud establece la incidencia de 1/1.000.000 nacidos a nivel mundial sin prevalencia específica por raza o sexo³.

En 1962, Frederick Bartter lo describió como “Una tubulopatía con características de hipertrofia e hiperplasia del aparato yuxtaglomerular del riñón, hiperaldosteronismo con presión arterial normal, hipokalemia y alcalosis metabólica”, observando que existían algunos cambios en cuanto a la edad de comienzo, la gravedad de los síntomas, la pérdida de electrolitos y la excreción urinaria de algunas prostaglandinas.⁴

En la actualidad se han identificado 5 tipos de SB ocasionados por mutaciones en alguno de los sistemas de transporte de electrolitos en el sistema tubular, los cuales pueden tener algunas variaciones en la forma de presentación y la severidad, dependiendo del mecanismo que se vea involucrado.⁵

El Síndrome de Bartter tipo V es debido a una mutación en el gen CASR que codifica para el receptor del calcio en la membrana baso lateral de las células del asa ascendente gruesa de Henle lo que produce un efecto inhibitorio en la reabsorción de cloruro de sodio, y se caracteriza por hipocalcemia, déficit de parathormona, hipokalemia, hipomagnesemia y nefrocalcinosis.⁶

El descenso del volumen del líquido extracelular e hipokalemia resulta en hiperaldosteronismo e hiperreninemia como método compensatorio, produciendo hiperplasia e hipertrofia del aparato yuxtaglomerular y estimulación de síntesis de prostaglandinas importantes por su efecto vasodilatador, ya que mantienen la presión arterial dentro de valores normales a pesar del aumento de renina y angiotensina.

Clínicamente, los pacientes, presentan ataque al estado general e hiporexia y el aumento de las prostaglandinas, puede generar tendencia a deshidratación, fiebre de origen desconocido, vómito, diarrea, convulsiones e infecciones recurrentes del tracto urinario.⁵

Por lo general son individuos delgados con músculos pequeños, cara triangular, frente prominente, ojos grandes sobresalientes y en ocasiones con estrabismo.⁷

El retraso mental puede o no estar presente; con el diagnóstico temprano y un tratamiento oportuno, el coeficiente intelectual puede desarrollarse de manera normal.⁷

OBJETIVO

Identificar el síndrome de Bartter tipo V y sus complicaciones hidroelectrolíticas.

CASO CLÍNICO

Femenino de 11 meses, producto de la primera gesta a término, antecedente de crecimiento y el neurodesarrollo normal hasta los 9 meses, a partir de esa edad hay falta de ganancia ponderal y talla estacionaria, los resultados de biometría hemática, examen general de orina, perfil tiroideo y coproparasitoscópico se reportan como normales, se considera un proceso inespecífico transitorio y se le indica multivitámicos como estimulante del apetito, con evolución tórpida.

Inicia padecimiento con deterioro neurológico, manifestado por un pobre reflejo de succión e hiporreactividad, se agrega fiebre de difícil control, astenia, adinamia e hiporexia, piel marmórea, palidez y datos clínicos de deshidratación motivo por el que acude a urgencias. Durante el trayecto presenta crisis convulsivas tónico-clónicas generalizadas.

Se ingresa a terapia intensiva por estado epiléptico y desequilibrio hidroelectrolítico, requiriendo ventilación mecánica y abordaje multidisciplinario. Se determina bajo peso con 5.8 Kg además de anemia, hiponatremia, hipokalemia, hipocalcemia, hipoclorémica, proteinuria, hematuria y alcalosis metabólica, descartando neuro infección, TORCH y otras lesiones anatómicas vasculares cerebrales con estudios complementarios.

Es trasladada al Hospital General B del ISSSTE estable y sin soporte ventilatorio, metabólicamente aún en corrección. Se recibe hipotónica, sin sostén cefálico, hepatomegalia

3-3-2 cm medidos en sitios convencionales, ROTs exaltados, movimientos voluntarios muy limitados, pulsos distales disminuidos y edema en miembros inferiores. Se muestran laboratorios de ingreso (**ver tabla 1**), con signos vitales normales. Se proporcionan los requerimientos electrolíticos para mantener niveles séricos normales y se sospecha de síndrome de Bartter tipo V por las alteraciones electrolíticas, hiperrenina y alcalosis metabólica. Se agrega indometacina, con buena respuesta. (**ver tablas 2 Y 3**)

TABLA 1. EXAMENES DE INGRESO	
BIOMETRÍA HEMÁTICA	Leu: 7,800, Neut:68%, Linfocitos: 26.1%, Hb: 8.7 mg/dl, hto:24.3%, plaquetas 110,000 cel./mm3, Granulaciones tóxicas:0%, vacuolización de neutrófilos:3%
QUÍMICA SANGÜÍNEA	Glucosa: 146 mg/dl, Urea: 11mg/dl, BUN: 5 mg/dl, Creatinina:0.2 mg/dl, Colesterol: 151 mg/dl, Triglicéridos: 169 mg/dl
ELECTROLITOS SÉRICOS	Na: 123 mmol/L, K: 2.1mmol/L, Cl: 80 mmol/L, Ca: 5.6 mg/dl, P:2 mg/dl, Mg:2.1 mg/dl
PROTEÍNAS SÉRICAS	Total: 6.2 mg/dl, Albúmina: 2g/dl
PROTEÍNA C REACTIVA	9.6 mg/dl
PERFIL HEPÁTICO	Bilirrubina total: 0.5mg/dl, Indirecta: 0mg/dl, directa:0.5 mg/dl, TGO:44U/L,TGP:31U/L, Fosfatasa alcalina:58 U/L, GGT:140U/L
EXAMEN GENERAL DE ORINA	pH:8, densidad:1005, Leucocitos: 2-3/campo, bacterias escasas
URINARIOS	NaU:102mg/dl, Potasio:30.5mg/dl, FENa: 0.78%, FEK :2.6%, depuración de creatinina: 4.4 mg/dl
OTROS SÉRICOS	Renina: >2500 ng/ml, Aldosterona: 1.4 pg/ml
ULTRASONIDO	TRANSFONTANELAR: normal RENAL: Datos sugestivos de glomerulopatía.

*FENa: Fracción excretada de sodio; FEK: fracción excretada de potasio; NaU: sodio Urinario

TABLA 2. ELECTROLITOS SÉRICOS DURANTE SU ESTANCIA						
FECHA	SODIO mmol/L	POTASIO mmol/L	CLORO mmol/L	CALCIO mg/dl	FOSFORO mg/dl	MAGNESIO mg/dl
14/07	118	1.7	57	4.4	1.6	1.5
17/07	123	2.1	80	5.6	2	1.6
INDOMETACINA						
28/07	140	4.2	96	10.3	5.1	1.6
29/07	136	3.5	95	10.4	5.5	1.9

TABLA 3. GASOMETRÍAS								
FECHA	pH mmHg	pCO2 mmHg	pO2 mmHg	HCO3 mmol/L	SAT%	LACTATO mmol/L	EB	TIPO
14/07	7.64	36	275	38.8	100	1.9	+16.6	ARTERIAL
14/07	7.54	45	33	38.5	73	2.1	+14.4	VENOSA
INDOMETACINA								
01/08	7.39	50	44	30	78	2	5	VENOSA

Hay recuperación neurológica de tono y fuerza, la posición sedente es sin soporte adicional y la bipedestación con ayuda. Se programa recuperación nutricional, rehabilitación y es valorada por nefrología pediátrica en tercer nivel, quien concuerda con el diagnóstico y manejo establecido, quedando pendiente la valoración por genética.

DISCUSIÓN

Las causas más frecuentes de estado convulsivo en pediatría, son de origen infeccioso, las secundarias a malformaciones y masas ocupativas intracraneales y por alteraciones metabólicas, nuestra paciente manifiesta crisis convulsivas que derivaron a un estado epiléptico que amerito manejo por terapia intensiva en institución particular que atendió la urgencia, logrando controlar el cuadro dentro de las primeras 24 horas.

Con manejo ya establecido, se inicia protocolo de estudio con los laboratorios pertinentes; realizándose biometría hemática, examen de Inmunoglobulinas IgG e IgM para TORCH, policultivos, examen general de orina, citoquímico y citológico de líquido cefalorraquídeo y tomografía axial computada de cráneo reportados sin alteraciones.

Se traslada al hospital general del ISSSTE Tampico, a su ingreso se consideró la posibilidad de que el deterioro neurológico tuviera un origen metabólico debido a la persistencia de la hiponatremia y la hipocalcemia ya que ambos iones tienen como principal órgano diana al cerebro.

Cuando existe un déficit en la reabsorción de sodio y calcio, sobreviene un estado hipovolémico por depleción de volumen intravascular por fuga a tercer espacio lo que favorece un aumento de la presión intracraneal debido al desarrollo de edema provocando una disminución en la presión de perfusión que favorece la isquemia cerebral, la disminución de conducción e incluso la muerte neuronal.^{7,8}

Previo a su ingreso, el neurodesarrollo de la paciente fue catalogado como normal por lo que la ausencia de sostén cefálico, reflejo de succión pobre, hipotonía generalizada y movimientos voluntarios muy limitados, principalmente contra gravedad, son considerados como alteraciones neurológicas severas, por lo que inicialmente, tomando en cuenta el antecedente convulsivo, se atribuyen estas manifestaciones a un estado post epiléptico.

Al no tener una evolución neurológica satisfactoria

se la relaciona con el déficit electrolítico, resaltando el sodio y el calcio que actúan en la contracción muscular, el primero como conductor y el segundo como desencadenante, lo que volvió prioritario el mantenerlos en niveles séricos óptimos.

Con las alteraciones metabólicas descritas se orientó el diagnóstico hacia un padecimiento de origen renal por lo que se solicitó un ultrasonido que reportó datos sugestivos de glomerulopatía con daño no especificado. Las pruebas funcionales renales estaban conservadas y el sodio urinario aumentado, a pesar de hiponatremia sérica.

En la fisiología normal, los electrolitos son filtrados en el sistema glomerular y se elimina en la orina aproximadamente sólo el 1% de esta cantidad. El resto es reabsorbido en los túbulos renales, 65% en el túbulo proximal, 25% en el asa de Henle y 9 % en el túbulo distal y colector y en cada uno de estos, existen proteínas cotransportadoras específicas, para cada uno de los electrolitos.

En el *asa ascendente gruesa de Henle*, el sodio pasa de la luz tubular por medio del transportador NA-K -2Cl y el potasio ingresa a la célula por medio del canal de potasio regulado por la bomba NA-K- ATPasa y el cloro sale de la célula hacia el intersticio por los canales CLC-KA y CLC-KB acoplados por una proteína llamada BARTTINA. Este proceso es importante para la concentración de orina y generar una carga eléctrica positiva de la luz tubular que impulsa la reabsorción de calcio y magnesio en este mismo segmento^{7,9}.

En el *túbulo distal*, el transportador principal de sodio y cloro es el NA-Cl (NCCT), cuando este no cumple su función de manera correcta, los canales de Ca y Mg (TPV 5 y 6) promueven la reabsorción, con mayor afinidad al calcio.

En el *túbulo colector* complementa la acción del asa de Henle; la aldosterona puede actuar a este nivel favoreciendo la apertura de los canales de sodio presentes en este túbulo, en el caso de que la función de alguno de los componentes anteriores falle, el túbulo colector tratará de compensar el déficit.

En éste caso se debe de reconocer que si la vía principal de absorción de electrolitos falla (asa

ascendente de Henle), los túbulos colector y distal aumentaran la reabsorción de sodio a través de los canales de otros iones como el de potasio, pudiendo a llevar a una hipocalcemia secundaria lo que puede provocar que la luz tubular se torne electronegativa favoreciendo la excreción de hidrógeno para mantener una electroneutralidad.^{1,2,9}

De acuerdo con la fisiopatología presentada en este caso, asociamos las deficiencias con un fallo en la función normal del asa de Henle, principal lugar de reabsorción de electrolitos, catalogando a la paciente dentro de la definición de Síndrome de Bartter.

Se solicitaron estudios de renina y aldosterona para identificar el subtipo reportándose hiperreninemia sin hipertensión arterial y aldosterona en valores normales para la edad de la paciente, por lo que por la edad de presentación, el antecedente de falla de medro (peso, talla e IMC menor al percentil 3) y las alteraciones electrolíticas y alcalosis metabólica, se catalogó como un SB tipo V.¹⁰

CONCLUSIONES

El Síndrome de Bartter es una patología poco frecuente, de cuadro clínico inespecífico, cuya fisiopatología e identificación de genes involucrados aún se encuentra en estudio.

El abordaje es multidisciplinario y debe de ir enfocado a la identificación temprana del síndrome, así como a la corrección hidroelectrolítica precoz para limitar las complicaciones de crecimiento, neurodesarrollo y renales.

Es recomendable incrementar la difusión de la patología, así como el reporte adecuado, por parte del sector salud, para conocer la frecuencia real en la población infantil.

REFERENCIAS

- 1.-Pizarro-Torres Daniel. Alteraciones hidroelectrolíticas y ácido-base más frecuentes en el paciente con diarrea. Boletín Médico Hospital Infantil de México. [En Línea] México: 2005; Vol. 62, enero-febrero 2004. [Consulta 01-05-2021] ISSN: 1665-1146
- 2.-De Oliveira Cruz, Glauro Nísya, Pimenta Fernandez, Mayra, Da Silva Santos Suellen. Baja estatura como presentación inicial del Síndrome de Bartter. [En línea] Revista Residência Pediátrica, Rio de Janeiro, Brasil: 2015;5(3): 132-134. [Consulta 21-04-2021]
- 3.-López Pérez, Juan José, Jaimes Martínez, Luisa Fernanda, Galavis Alvarado, Edgar Fernando. Síndrome de bartter. reporte de un caso y revisión de la literatura. [En Línea] Revista Facultad Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Colombia Julio - Diciembre 2011; 19(2). [Consulta 01-0-2021] DOI: 10.18359/rmed.1280
- 4.-Frayre Sotos, Alma Selene. Síndrome de Bartter. Experiencia en el instituto nacional de pediatría. México: 2013. Tesis (Especialidad) UNAM, Facultad de Medicina, 2013
- 5.-Gómez de la F, Carmen Luz., Novoa P, José M., Caviedes R, Nury. Síndrome de Bartter: una tubulopatía infrecuente de inicio antenatal. [En Línea] Revista Chilena Pediatría. Chile: 2019;90(4)
Simão
- 6.-Candeias Inés, Florin Irabién, José., Abreu Artigas, Daylen. Síndrome de Bartter. Hospital Pediátrico de La Habana. [En Línea] Revista Cubana de Pediatría. 2017;89(4) Oct- Dic 2017. [Consulta 30-04-2021]. ISSN: 1561-3119
- 7.-Aldana Cuevas, Efrén Rodrigo. Síndrome de Bartter, experiencia en el diagnóstico y tratamiento en el servicio de nefrología del instituto nacional de pediatría. México: 2002. Tesis (Especialidad) UNAM, Facultad de Medicina, 2002. <http://repositorio.pediatrica.gob.mx:8180/handle/20.500.12103/447>
- 8.-GPC. Diagnóstico y Tratamiento del Desequilibrio ácido base. México: Secretaría de Salud, 2010.
- 9.-Aguirre Meñica, M., Yanez MI, Luis. Tubulopatías. [En Línea] Asociación Española de Nefrología Pediátrica. Protocolo Diagnóstico y Terapéutico Pediátrica, 2014; 1:135-53. [Consulta 04-05-2021] ISSN: 2171-8172
- 10.-Martin Konrad, Tom Nijenhuis, Gema Ariceta, Aurelia Bertholet-thomas, Lorenzo a. Calo, Giovambattista Capasso, Francesco Emma, Karl P. Schlingmann, Mandeep Singh, Francesco Trepiccione, Stephen b. Walsh, Kirsty Whitton, Rosa Vargas-Poussou and Detlef Bockenhauer. Diagnosis and management of Bartter syndrome: executive summary of the consensus and recommendations from the European Rare Kidney Disease Reference Network Working Group for Tubular Disorders. Kidney International Society (2021) 99, 324–335. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.10.035>.

SÍNDROME DE CHILADITI: REPORTE DE CASO EN UN PACIENTE CON VÓLVULO SIGMOIDEO.

Yáñez Díaz Ernesto¹, Chávez Bacerott Ana Lucía², Huerta Martínez Mónica Carolina³,
Hernández González Diana Gissel⁴

RESUMEN

El signo de chiladiti es un hallazgo radiográfico poco frecuente que fue descrito en 1865 por Cantini, inicialmente denominado hepatoptosis y reportado por primera vez en 1910 por el radiólogo Vienés Demetrius Chiladiti.

Este signo consiste en la interposición de un asa intestinal entre el hígado y la cúpula diafragmática derecha. En contraste, se define como Síndrome de Chiladiti a la asociación del signo radiológico con manifestaciones clínicas.

Se presenta el caso de un paciente masculino de 78 años que ingresó con dolor y distensión abdominal acompañándose de náusea y vómito, anorexia, disminución del estado de alerta, letargia, por lo cual acude a recibir atención médica a nuestro hospital. Se realiza radiografía de tórax encontrándose aparente aire libre subdiafragmático por lo que se decide su pase a quirófano para laparotomía exploradora de urgencia encontrándose vólvulo sigmoideo y confirmando la presencia de un asa intestinal en el espacio entre hígado y hemidiafragma derecho, se procede a realizar sigmoidectomía, colostomía de colon descendente y procedimiento de Hartmann.

El tratamiento depende plenamente de la causa de la enfermedad de base, teniendo que descartar otro diagnóstico que requieran tratamiento quirúrgico. No existe etiología clara del signo o síndrome de chiladiti, pero se ha relacionado con diferentes entidades en múltiples estudios. Se presenta este caso peculiar por su relación con el diagnóstico de este paciente y cabe mencionar que es importante para evitar o en su caso, realizar procedimientos quirúrgicos oportunos.

Palabras clave: Signo de Chiladiti, síndrome de Chiladiti, vólvulo sigmoideo, obstrucción intestinal, perforación intestinal, aire libre subdiafragmático, sigmoidectomía, colostomía.

ABSTRACT

Chiladiti's sign is a radiographic finding unlikely to be seen. It was first described in 1865 by Cantini, initially denominated as hepatoptosis, first reported by Vienés Demetrius Chiladiti in 1910.

This sign consists in the interposition of a bowel loop between liver and right hemidiafragma. In contrast, it is called Chiladiti's Syndrome to the association between the radiological sign and clinical manifestations.

We present a clinical case of a 78 years old masculine patient who was admitted with abdominal pain, nausea and vomit, letargic. We suspect in a torax radiography of free right subdiaphragmatic air, because of this we decided urgent exploratory laparotomy. In the operating room we find sigmoid volvulus and confirm the presence of a bowel loop between liver and right hemidiafragma. We realize sigmoidectomy, colostomy of descendent colon and Hartmann's procedure.

The treatment totally depends of the cause of the sign or syndrome, having to discard other diagnostics that require quirsurgic treatment. There is no clear etiology of the Chiladiti's sign or syndrome, but it is related with diferent entities in mutiple studies. This case is presented due to its peculiar relation with the patient's diagnostic, and its importance related to the oportune realitation of surgery or the abstention of it.

Key words: Chiladiti's sign, Chiladiti's syndrome, sigmoid volvulus, bowel obstruction, bowel perforation, subdiaphragmatic free air, sigmoidectomy, colostomy.

1. Médico Residente del 2do año de la Especialidad de Cirugía General en el Hospital General Regional N° 6 IMSS Madero.
2. Médico Familiar adscrito al área de Urgencias del Hospital General Regional N° 6 IMSS Madero, Máster en Administración de Hospitales y Servicios de Salud, Profesor de la Escuela de Medicina "Dr. José Sierra Flores" de la Universidad del Noreste.
3. Médico Residente del 2do año de la Especialidad de Medicina Interna en el Hospital General Regional N° 6 IMSS Madero.
4. Médico Residente del 3er año de la Especialidad de Cirugía General en el Hospital General Regional N° 6 IMSS Madero.

Autor correspondiente:

Yáñez Díaz Ernesto

Médico Residente del 2do año de la Especialidad de Cirugía General en el Hospital General Regional N° 6 IMSS Madero

Tel: 833-234-5800

E-mail: ernestoyanezd@icloud.com

INTRODUCCIÓN

El signo de Chilaiditi es un signo radiográfico infrecuente que consiste en la presencia anormal de aire en el espacio subfrénico, causada por la interposición hepato-diafragmática de un asa intestinal. Fue descrito en 1865 por Cantini, inicialmente denominado hepatoptosis y reportado por primera vez en 1910 por el radiólogo Demetrius Chilaiditi, motivo por el cual el signo lleva su nombre, describió tres casos de interposición colónica en hemidiafragma derecho, comúnmente mal diagnosticado como neumoperitoneo⁽¹⁾. Cuando este hallazgo se encuentra asociado a sintomatología se le denomina síndrome de Chilaiditi, tales síntomas incluyen dolor abdominal, distensión, constipación, náuseas, vomito, flatulencias, cambios en los hábitos intestinales, así como manifestaciones más inusuales como dolor subesternal⁽²⁾.

La incidencia del signo de Chilaiditi es relativamente baja, siendo identificado en aproximadamente un 0,02% a 0,3% de las radiografías torácicas y abdominales. Es más frecuente en hombres, con una razón de 4:1. Según la literatura, se presenta principalmente en adultos, y es infrecuente en niños. Se han descrito factores relacionados a la presencia del signo, como los son la edad mayor de 65 años, cirugía abdominal previa y entidades en donde se aumenta la presión intra-abdominal como la ascitis, embarazo, obesidad, y enfermedad pulmonar crónica como en el enfisema y la tuberculosis. También se ha observado asociación con cáncer de pulmón y de páncreas en el 1% de los casos reportado.

La fijación de los órganos al hemidiafragma superior impide la interposición de asas intestinales entre el hígado y el diafragma⁽³⁾. Se han logrado identificar algunos factores predisponentes, como cirugía abdominal previa, constipación, aerofagia, retraso mental, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), obesidad y embarazo⁽³⁾.

La interposición del asa intestinal hepatodiafragmática suele ser intermitente, y su diagnóstico se establece mediante radiografía simple, ecografía o tomografía computarizada (TC) abdominal⁽⁴⁾.

Los factores de riesgo anatómicos asociados a su desarrollo son: elongaciones congénitas de colon, intestino redundante, disminución en el volumen del hígado, aumento de la presión intraabdominal, adherencias congénitas, obstrucción intestinal⁽⁵⁾.

En las enfermedades bronquiales, el atrapamiento de aire favorece el aplanamiento y la inversión diafragmática con

el subsecuente incremento de la presión intrabdominal, el cual es un factor condicionante al desplazamiento de las vísceras huecas a la cavidad abdominal, la frecuencia del signo en pacientes con enfermedades respiratorias crónicas es cercana al 2,7 %⁽⁶⁾.

Para esta condición se han descrito tres presentaciones clínicas: 1) interposición del colon transversal o intestino delgado en el espacio subfrénico anterior derecho; 2) interposición del colon o estómago en el espacio extraperitoneal derecho; 3) interposición del colon transversal en el espacio subfrénico posterior derecho⁽⁷⁾.

El vólvulo de colon es una rara entidad, cuando se presenta su tratamiento es quirúrgico de urgencia. La asociación del síndrome de Chilaiditi y el vólvulo de colon es excepcional, la presencia de elongación e hipermotilidad del colon asociado a mesenterio largo son hallazgos comunes en la mayoría de pacientes con esta asociación; la presencia de signos y síntomas compatibles con obstrucción intestinal en esta asociación clínica son los que hacen variar el manejo médico conservador descrito clásicamente en el síndrome de Chilaiditi. Por lo expuesto la conducta pasa a ser quirúrgica en beneficio del paciente⁽⁸⁾.

Es importante identificar la interposición colónica en pacientes que están predispuestos a desarrollar signo de Chilaiditi, como pacientes cirróticos, para prevenir complicaciones durante procedimientos percutáneos trans-hepáticos o biopsia de hígado. Deben realizarse colonoscopias con precaución para prevenir perforaciones intestinales⁽⁹⁾. *Hepáticos*: ptosis hepática, cirrosis, atrofia hepática, alteraciones en el ligamento suspensorio del hígado. *Intestinales*: megacolon, meteorismo, motilidad colónica anormal, alteraciones en el ligamento suspensorio del colon, acumulación anormal de gas por aerofagia, *diafragmáticos*: adelgazamiento diafragmático, elevación hemidiafragma derecho, eventración, lesión nervio frénico, cambios en la presión intratorácica (p. Ej., enfisema), *otros*: aumento de la cavidad torácica inferior (EPOC), aumento de presión intraabdominal (obesidad, gestaciones múltiples, ascitis), retraso mental y esquizofrenia, adherencias intraabdominales (por cirugía previa o neoplasia), procedimientos endoscópicos previos⁽¹⁰⁾.

La asociación de vólvulo de colon y síndrome de Chilaiditi es extremadamente infrecuente y tan solo hay publicados 17 casos.

El vólvulo sigmoideo es el más común de los vólvulos del tracto gastrointestinal. Es más común en pacientes de

edad avanzada que en jóvenes. Los factores predisponentes de vólvulo de colon incluyen colon redundante, constipación crónica, megacolon y mesenterio largo⁽¹¹⁾.

La rareza de la asociación de síndrome de Chilaiditi y vólvulo de sigmoides, junto con el hecho de que ambas condiciones comparten factores predisponentes comunes, sugieren una asociación casual, más que una relación de causa y efecto. Se presume que los factores que favorecen esta asociación son la elongación e hiper-motilidad del colon asociada a mesenterio largo, estreñimiento crónico o cirugía abdominal previa⁽¹¹⁾.

CASO CLÍNICO

Masculino 78 años hipertenso de 10 años de evolución tratamiento con losartán 50mgs c/24hrs y con marcapasos desde hace 5 años, por bloqueo cardiaco no especificado.

Comienza padecimiento actual hace 5 días con dolor tipo cólico y distensión abdominal en cuadrante inferior izquierdo con una intensidad 3/10 EVA, el cual se hace progresivo y difuso con una intensidad 7/10 en el transcurso de los siguientes días, acompañándose de náusea y vómito, anorexia, disminución del estado de alerta, letargia, por lo cual acude a recibir atención médica. A su llegada se encuentra paciente con TA: 80/50, FC: 75, FR: 18, TEMP: 36.7°C, SAT O2: 90%.

Se recibe paciente desorientado, somnoliento, con poca respuesta a estímulos verbales y dolorosos, abdomen distendido a expensas de asas intestinales dilatadas, con timpanismo franco, a tensión. A la auscultación se encuentra peristaltismo aumentado. A la palpación presenta dolor generalizado.

Se realizan exámenes de laboratorio encontrándose leucocitosis de $13.7 \times 10^3/\text{UL}$, neutrofilia 86.5%, linfocitosis 8.6%, hipernatremia 148.1 meq/L. Gasometría arterial con acidosis metabólica. Glucosa: 162 mg/dL, BUN: 41.99 mg/dL, creatinina: 4.19 mg/dL.

Se realizan estudios de imagen encontrando en radiografía de tórax asa intestinal interpuesta entre hemidiafragma derecho e hígado (**Imagen 1**), pudiendo ser confundida con aire libre subdiafrágico el cual sería sugestivo de perforación intestinal. Y radiografía de abdomen en bipedestación con asas intestinales dilatadas, sin niveles hidroaéreos, con signo de grano de café (**Imagen 2**).

Se realiza diagnóstico de obstrucción intestinal por

probable vólvulo, se estabiliza hemodinámicamente y se decide su pase a quirófano para realizar laparotomía exploradora, previa preparación quirúrgica, asepsia, antisepsia y bajo anestesia general balanceada se realiza incisión en línea media supra e intraumbilical se disecciona por planos hasta llegar a cavidad abdominal, se realiza revisión de cavidad encontrándose vólvulo de sigmoides y mega colon (**Imagen 3**) sin evidencia de líquido libre en cavidad ni de perforación, tampoco se encontraron datos de isquemia, se realiza destorsión del vólvulo y posteriormente se procede a realizar sigmoidectomía y colostomía de colon descendente así como procedimiento de Hartmann, se realiza hemostasia y se procede a cerrar cavidad abdominal para dar por terminado el acto quirúrgico sin incidentes ni accidentes durante la cirugía.

Paciente evoluciona adecuadamente, se mejora estado hemodinámico, se inicia dieta a las 48 horas, presenta gasto por colostomía. Paciente inicia deambulaci3n, y se da de alta a los seis días postoperatorios.

CONCLUSIONES

En este caso el paciente presentó un cuadro clínico compatible con obstrucci3n intestinal con inestabilidad hemodinámica, al realizar el diagnóstico entre los paraclínicos solicitados se realizaron radiografías de abdomen en decúbito y una en bipedestaci3n en la cual encontramos una imagen sugestiva a aire bajo cúpula diafragmática derecha⁽¹²⁾ por lo que sospechamos de una perforaci3n de víscera hueca.

Se estabiliza hemodinámicamente al paciente y previo protocolo quirúrgico se ingresa a la brevedad a quirófano para realizar laparotomía exploradora, durante el transoperatorio se evidencia vólvulo sigmoideo y megacolon sin líquido libre en cavidad, tampoco isquemia o perforaci3n, por lo que se procede a realizar sigmoidectomía y colostomía de colon descendente, así como procedimiento de Hartmann, concluyendo el acto quirúrgico sin incidentes ni accidentes.

Durante el análisis retrospectivo del caso y la nueva evidencia clínica esclarecimos la etiología de la imagen radiográfica que inicialmente consideramos como aire libre en cúpula diafragmática y que nos llevó a considerar la posibilidad de perforaci3n intestinal, tratándose realmente de una sobre posici3n de una parte del colon sobre el hígado y diafragma también conocido como signo de Chilaiditi, aunado sintomatología que presentó el paciente (náusea, vómito y anorexia) siendo entonces un síndrome de Chilaiditi.



Imagen 1.



Imagen 2.

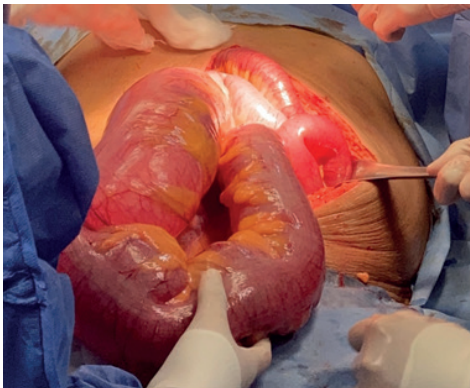


Imagen 3.

REFERENCIAS

- 1.-Tariq HA, Pillay T. The air up there - Chilaiditi's syndrome: A case report and review of the literature. *African Journal of Emergency Medicine*. 2020;10(4):266-8.
- 2.-López Mas D C, López Soler EC, Iannuzzelli Barroso D, Sanchis Yago B. Signo de Chilaiditi como hallazgo casual. *Revista Atalaya Medica*. 2015;8: 57-59.
- 3.-Yin AX, Park Bs GH, Garnett GM, Balfour JF. Chilaiditi Syndrome Precipitated by Colonoscopy: A Case Report and Review of the Literature. *Hawai'i Journal of Medicine & Public Health*, 2012;71(64):158-162.
- 4.-Aguilar García R, García Acosta J. Signo y síndrome de Chilaiditi. Reporte de caso. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2017;55(1):114-17.
- 5.-Gil MJ, Murillo M, Jiménez P. Signo y síndrome de Chilaiditi: Entidades a tener en cuenta. *Semergen*. 2011;37(5):267-9.
- 6.-Rego H, Delgado A, Vitón A. Clínico Quirúrgico Provincial Abel Santamaría Cuadrado H, del Río P. Síndrome de Chilaiditi: reporte de un caso y revisión de la literatura Chilaiditi Syndrome: a Case Report and Literature Review. Disponible desde: <http://www.revfinlay.sld.cu/index.php/finlay/article/view/841>
- 7.-Jiménez OC, De Ávila MB, Montes EP, Córdoba JD, De Vivero R. Chilaiditi's sign and syndrome: A rare condition conditions but diagnostically important in pediatrics. *Clinical cases. Rev Chil Pediatr*. 2017 sep 1;88(5):635-9.
- 8.-Flores N, Ingar C, Sánchez J, Fernández J, Lazarte C, Málaga J, et al. Síndrome de Chilaiditi complicado con Vólvulo de Colon transverso reporte de casos. *Rev. Gastroenterol. Perú* 2005; 25: 279-284.
- 9.-Weng WH, Liu DR, Feng CC, Que RS. Colonic interposition between the liver and left diaphragm - management of chilaiditi syndrome: A case report and literature review. *Oncol Lett*. 2014;7(5):1657-60.
- 10.-De Pablo Márquez B, Pedrazas López D, García Font D, Roda Diestro J, Romero Vargas S. Signo de Chilaiditi. *Gastroenterología y Hepatología*. 2016;39:361-2.
- 11.-Chen S, Liu C, Tsai Y, Yu J, Lin C. Sigmoid volvulus and associated Chilaiditi's syndrome. *Rev Esp Enferm Dig*. 2007;99(8):482-3.
- 12.-Carrillo-Esper R, Antonio Garnica-Escamilla M, Ramírez-Rosillo F. Imágenes en medicina: Signo y síndrome de Chilaiditi. *Rev Invest Med Sur Mex*. 2013;20(1):37-39.