



RMS

Revista MÉDICA Sinergia

Volumen **4** Numero **3**

PUBLICACION MENSUAL

Marzo **2019**

<https://doi.org/10.31434/rms.v4i3>

Artículos

- Factores de riesgo cardiovasculares asociados a pie diabético
- Esclerosis tuberosa
- Retinopatía del prematuro
- Tromboflebitis superficial



Indexada en:



CUERPO EDITORIAL

DIRECTORA

- Dra. Margarita Karol Malpartida Ampudia, Médico independiente, San José, Costa Rica.

EDITOR EN JEFE

- Dr. Esteban Sánchez Gaitán, Caja costarricense del Seguro Social, Limón, Costa Rica.

CONSEJO EDITORIAL

- Dr. Cesar Vallejos Pasache, Hospital III Iquitos, Loreto, Perú.
- Dra. Anais López, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, Lima, Perú.
- Dra. Ingrid Ballesteros Ordoñez, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia.
- Dra. Mariela Burga, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins. Lima - Perú.
- Dra. Patricia Santos Carlín, Ministerio de Salud (MINSa). Lima- Perú

COMITÉ CIENTÍFICO

- Dr. Zulema Berríos Fuentes, Ministerio de Salud (MINSa), Lima, Perú.
- Dr. Gerardo Francisco Javier Rivera Silva, Universidad de Monterrey, Nuevo León, México.
- Dr. Gilberto Malpartida Toribio, Hospital de la Solidaridad, Lima, Perú.
- Dra. Marcela Fernández Brenes, Caja costarricense del Seguro Social, Limón, Costa Rica
- Dr. Hans Reyes Garay, Eastern Maine Medical Center, Maine, United States
- Dr. Steven Acevedo Naranjo, Saint- Luc Hospital, Quebec, Canadá.
- Dr. Luis Osvaldo Farington Reyes, Hospital regional universitario José María Cabral y Baez, Republica Dominicana.
- Dr. Luis Malpartida Toribio, Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión, Callao, Perú
- Dra. Allison Viviana Segura Cotrino, Médico Jurídico en Prestadora de Salud, Colombia

EQUÍPO TÉCNICO

- Msc. Meylin Yamile Fernández Reyes, Universidad de Valencia, España.
- Lic. Margarita Ampudia Matos, Hospital de Emergencias Grau, Lima, Perú.
- Ing. Jorge Malpartida Toribio, Telefónica del Perú, Lima, Perú.
- Srta. Maricielo Ampudia Gutiérrez, George Mason University, Virginia, Estados Unidos.

Editorial Esculapio:

50 metros norte de UCIMED,
Sabana Sur, San José-Costa Rica
Teléfono: 8668002
E-mail :revistamedicasinergia@gmail.com



Entidad editora:

SOMEA

SOCIEDAD DE MEDICOS DE AMERICA

Frente de la parada de buses Guácimo, Limón. Costa Rica
Teléfono: 8668002
E-mail: Sociedaddemedicosdeamerica@hotmail.com
<https://somea.businesscatalyst.com/informacion.html>





RMS

Revista MÉDICA Sinergia

Publicación Mensual

Marzo **2019**

Volumen **4** Numero **3**

Nombre de editorial: Editorial Médica Esculapio
Lugar de edición: 50 metros norte de UCIMED,
Sabana Sur, San José-Costa Rica



Contáctanos:
: 86680002

E-mail: revistamedicasinergia@gmail.com



:Revista Médica Sinergia



: Revista Médica Sinergia



AUTORES

Dr. Juan Manuel López Díaz, Instituto Mexicano del Seguro Social-Hospital General de Zona #50 San Luis Potosí, México.

Médico cirujano, egresado de la Universidad autónoma de San Luis Potosí.

Correo: inkvitro@hotmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9801-7078>

Dr. Juan Pablo García Ugalde, Instituto Mexicano del Seguro Social-Hospital General de Zona #50 San Luis Potosí, México.

Médico especialista en Urgencias Médico-Quirúrgicas, Jefe de Urgencias del Hospital General #2 Delegación IMSS, San Luis Potosí, egresado de la Universidad autónoma de San Luis Potosí.

Correo: pbo2002@hotmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1811-145X>

Dr. Marco Tulio Gómez Cerdas, Clínica Carlos Durán Cartin, San José, Costa Rica.

Médico general, graduado de la Universidad de Iberoamérica (UNIBE), código médico: 15082

Correo: mgc11@hotmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5329-3359>

Dr. Johnny Alejandro Vargas Morales, Clínica Carlos Durán Cartin, San José, Costa Rica.

Médico general, egresado de la Universidad Ciencias Médicas (UCIMED), código médico: 15058

Correo: aleihovarmor@hotmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9521-5041>

Dr. Federico Cortés Bejarano, Hospital La California, San José, Costa Rica.

Médico general, egresado de la Universidad Ciencias Médicas (UCIMED), código médico: 15305

Correo: fe_co_07@hotmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8116-0900>

Dra. Estefany Isabel Cortés Morales, Arvesalud consultorios limitada y Consultorio Médico El Llano, San José, Costa Rica.

Médico general, egresada de la Universidad Ciencias Médicas (UCIMED), código médico: 15245

Correo: stef1794@hotmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6304-0240>

Dra. Daniela Duarte Núñez, Investigadora Independiente, Heredia, Costa Rica.

Médico general, egresada de la Universidad Ciencias Médicas (UCIMED), código médico: 15234

Correo: danielad0593@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6329-9669>

Dra. Jazmín Victoria Quesada Campos, Hospital La California, San José, Costa Rica.

Médico general, egresada de la Universidad Ciencias Médicas (UCIMED), código médico: 15340

Correo: jazmin-qc@hotmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4211-6437>

Dra. Mariana Brenes Artavia, Centro Médico San Juan de Tobosi y Clínica Médica Sin Fronteras, San José, Costa Rica.

Médico general, egresada de la Universidad Autónoma de Centro América (UACA), código médico: 15489

Correo: mabrear@hotmail.es

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3082-3959>



Factores de riesgo cardiovasculares asociados a pie diabético

Cardiovascular factors associated with diabetic foot



¹Dr. Juan Manuel López Díaz

Instituto Mexicano del Seguro Social- Hospital General de Zona #50, México
inkvitro@hotmail.com

 <https://orcid.org/0000-0001-9801-7078>

²Dr. Juan Pablo García Ugalde

Instituto Mexicano del Seguro Social- Hospital General de Zona #50, México
pbo2002@hotmail.com

 <https://orcid.org/0000-0002-1811-145X>

RECIBIDO

CORREGIDO

ACEPTADO

2/2/2019

9/2/2019

22/2/2019

RESUMEN

Introducción: el pie diabético una de las complicaciones más frecuentes de la Diabetes mellitus con impacto funcional, económico y elevada morbimortalidad, pudiendo ser evitado hasta en 75% de casos con modificación sus factores de riesgo; en la literatura mundial la frecuencia de los factores de riesgo cardiovascular en el Pie Diabético son referidos en pocas veces de manera individual, por lo que su correcta identificación daría una base más sistemática para su abordaje.

Objetivo: identificar los Factores cardiovasculares en pacientes con Diabetes mellitus que están asociados a pie diabético.

Material y métodos: el estudio es observacional, analítico con diseño trasversal, en pacientes adultos en área de urgencias con diagnóstico de Diabetes mellitus. Se estudiaron las variables: presencia o ausencia de pie diabético, edad, género, hipertensión, sobrepeso, tabaquismo, Dislipidemia. Mediante R Studio 1.0.153, se determinó normalidad, se realizaron correlaciones y comparaciones entre variables.

Análisis estadístico: se obtuvieron 201 pacientes, media de edad: 59.4±15.3 años, 48.76% de género masculino y 51.24% femenino; prevalencia de pie Diabético de 31.34% (63 pacientes). Se analizó cada variable, siendo no estadísticamente significativas: edad ($p=0.2172$), Sexo ($p= 0.8796$), sobrepeso u Obesidad ($p= 0.1423$), Tabaquismo ($p= 0.4993$) y dislipidemia ($p=0.8699$). Existió una asociación estadísticamente significativa para hipertensión mediante Prueba Exacta de Fisher ($p: 0.001156$), con intervalo de confianza de 95% (1.556-9.603) y Odds Ratio de 3.6456.

Conclusiones: de las variables señaladas como factores de riesgo cardiovascular solo la hipertensión arterial sistémica presento correlación estadísticamente significativa con el pie diabético.

PALABRAS CLAVE: hipertensión; factores de riesgo; pie diabético.

ABSTRACT

Introduction: diabetic foot is one of the most frequent complications of Diabetes mellitus with functional impact and high morbidity and mortality, being able to be

¹Médico cirujano, graduado de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí
inkvitro@hotmail.com

²Dr. Juan Pablo García Ugalde, especialista en Urgencias Médico-Quirúrgicas, Jefe de Urgencias del Hospital General #2 Delegación IMSS, San Luis Potosí, México
pbo2002@hotmail.com

avoided in up to 75% of cases with modification of risk factors; In the world literature, the frequency of cardiovascular risk factors in the Diabetic Foot are referred in a few times individually, so that their correct identification would give a more systematic basis for their approach.

Objective: to identify the cardiovascular factors in patients with diabetes mellitus that are associated with diabetic foot.

Material and methods: the study is observational, analytical with transversal design, in adult patients in emergency area diagnosed with Diabetes mellitus. The variables were studied: presence or absence of diabetic foot, age, gender, hypertension, overweight, smoking, dyslipidemia. Using R Studio 1.0.153, normality was determined, correlations and comparisons between variables were made.

Statistical analysis: 201 patients were obtained, mean age: 59.4 ± 15.3 years, 48.76% male and 51.24% female; Diabetic foot prevalence of 31.34% (63 patients). Each variable was analyzed, being not statistically significant: age ($p = 0.2172$), Sex ($p = 0.8796$), overweight or Obesity ($p = 0.1423$), Smoking ($p = 0.4993$) and dyslipidemia ($p = 0.8699$). There was a statistically significant association for hypertension by Fisher's Exact Test ($p: 0.001156$), with 95% confidence interval (1556-9.603) and Odds Ratio of 3.6456.

Conclusions: of the variables indicated as cardiovascular risk factors, only systemic arterial hypertension showed a statistically significant correlation with diabetic foot.

KEYWORDS: hypertension; risk factors; diabetic foot.

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus (DM) corresponde a una alteración metabólica caracterizada por la presencia de hiperglucemia secundaria a la secreción inadecuada de insulina, alteraciones en su acción u ambos; es clasificada en 4 categorías generales:

1. DM tipo 1 (secundario a la destrucción de células- β pancreáticas conllevando una deficiencia absoluta de insulina).

2. DM Tipo 2 (debido a una pérdida progresiva de la secreción de insulina aunado a resistencia insulínica).

3. DM gestacional (diagnosticada en el segundo o tercer trimestre de embarazo).

4. Relacionada a otras causas: síndromes diabéticos monogénicos (diabetes neonatal, tipo MODY), patologías de páncreas exocrino (fibrosis quística), relacionada a drogas (uso de glucocorticoides, tratamiento para VIH/SIDA o después de trasplantes de órganos) (1).

El pie diabético (PD) es definido como la infección, ulceración y/o destrucción de

tejidos profundos asociado a alteraciones neurológicas y varios grados de enfermedad vascular periférica de miembros inferiores de pacientes con DM. Esta enfermedad relacionada a miembros pélvicos está dentro de las más serias y costosas complicaciones dentro del espectro de DM, que al estar presentes pueden resultar en la formación de úlceras y la subsecuente amputación de la extremidad inferior afectada (2).

EPIDEMIOLOGÍA

La DM es una patología devastadora de distribución mundial, en 1985 se estimaban 30 millones de personas diagnosticadas, en 2000 se suponían 150 millones y para el 2012 la International Diabetes Federation. estima más de 371 millones de personas afectadas, se proyecta que para el 2030 aumente a 552 millones que igualaría a 3 nuevos casos por segundo (3).

El PD es uno de los problemas más devastadores de la DM, aumentando hasta 15 veces el riesgo de amputaciones comparado con población en general.

Aproximadamente 20% de los pacientes diabéticos presentaran un cuadro de PD en algún momento de su vida y de éstos el 20% terminara en amputación (4). Por lo que se estima que el 75% de todas las amputaciones no traumáticas están relacionadas a DM y de éstos pacientes amputados de un miembro pélvico el 50% a los 5 años perderán la extremidad inferior contralateral por la misma causa, ocasionando incapacidad temporal o definitiva con tratamiento prolongado y de alto costo (5).

FACTORES DE RIESGO PARA PIE DIABÉTICO

No todos los pacientes con diabetes tienen probabilidad para desarrollar ulceraciones (las cuales son la mayor complicación de la DM, que en la mayoría de los casos preceden a infecciones y amputaciones con alta morbilidad, mortalidad y costos), por lo que en general pacientes sin factores de riesgo parecieran no estar relacionados con la aparición de úlceras. Se define como pacientes en riesgo a: pacientes con DM que no tienen una úlcera activa en pie, pero cursan con neuropatía periférica, con o sin presencia de deformidad o enfermedad arterial periférica (EAP) o historia de úlcera u amputación de una parte del pie o pierna (6).

Los factores para desarrollar úlceras o amputación en pacientes con DM son (Ver **CUADRO 1. 1**):

CUADRO 1. Factores de riesgo para ulceración o amputación de pie diabético

- Diabetes de más de 10 años de evolución
- Sexo masculino
- Neuropatía diabética
- Insuficiencia arterial
- Deformidad de pie con evidencias de sitios de presión, o callosidad plantar severa
- Patología de uñas
- Historia previa de úlcera o amputación

Fuente: Tratamiento de la Diabetes Mellitus tipo 2 en el primer nivel de el primer nivel de Atención. Instituto Mexicano del Seguro Social. 2014 (7)

FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR EN PIE DIABÉTICO

Los pacientes con PD tienen una más alta prevalencia de factores de riesgo cardiovascular (FRC) como hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia y microalbuminuria con una elevada prevalencia de enfermedad cardiovascular (enfermedad coronaria [EC], eventos cerebrales [EVC] isquémicos, ataque cerebral isquémico transitorio [AIT] y retinopatía diabética [RD]). Agregado a esto, individuos con PD ulcerado han mostrado después de 5 años de seguimiento una alta incidencia de nuevos eventos vasculares incluyendo: EC, AIT, EVC isquémicos y RD. (8). Esto es relacionado con el hecho que la DM tiene un complejo nexo de variables con alteraciones inflamatorias metabólicas y consecuente efecto sobre el sistema cardiovascular que explicaría los reportes de alta morbi-mortalidad previo en pacientes diabéticos con amputaciones. La hipertensión arterial (HTA) y la DM representan 2 FRC independientes, ambos aceleran el desarrollo de RD, nefropatía y enfermedad vascular periférica (EVP). En todos los casos la HTA empeora el pronóstico aumentando el riesgo de complicaciones tanto macrovascular y microvasculares relacionadas ambas al PD. En adición, se muestran altas prevalencias de dislipidemia (DL) en pacientes con PD ulcerado que en aquellos que no cursan con PD, esto en el contexto de que la DL es un factor que incrementa el riesgo de enfermedades macrovasculares en población diabética (9).

En los pacientes con DM2 se tiene conocido que cursan con un alto riesgo de mortalidad relacionada a enfermedad cardiovascular aunado a esto las úlceras del PD indican una coexistente EAP y arterioesclerosis difusa que durante su tratamiento sufren de estrés fisiológico (relacionado con dolor en heridas, infecciones, inflamación severa secundario

a aumento de citosinas inflamatorias) y físico(ansiedad relacionada a amputaciones) que puede provocar isquemia coronaria severa y deterioro de la función cardíaca aumentando el riesgo cardiovascular (10).

Desglosando los FRC implicados en el PD, están relacionados con los siguientes mecanismos:

- **La hipertrigliceridemia** es un factor conocido de lesión microvascular, los niveles elevados han mostrado ser un factor de riesgo independiente para amputación de miembros pélvicos en pacientes diabéticos, relacionado con estrés oxidativo, disfunción mitocondrial y elevación de los marcadores inflamatorios con afección directa a nivel vascular.
- **La obesidad** ejerce sus efectos a nivel metabólico e inflamatorio llevando a alteraciones microvasculares y lesión a nivel de nervios periféricos, secundario a la elevación de citosinas proinflamatorias (interleucinas, factor de necrosis tumoral, lipoproteínas de baja densidad oxidadas, factor de necrosis tumoral) y disminución de citosinas antiinflamatorias (adiponectina, grelina, e interleucina 10) (11).
- **Los efectos cardiovasculares relacionados al tabaquismo** (definido como: consumo de 1-4gr de tabaco al día o en consumidores ocasionales al menos 100 cigarros totales en a lo largo de la vida) están relacionados aun en dosis menores, refiriendo que “no hay un nivel seguro de exposición al tabaco” (12), con injuria directa a nivel endotelial, a través de un incremento de estrés oxidativo, desacoplamiento del óxido nítrico sintetasa, con una posterior perdida de respuesta en la función vascular y de las propiedades antiagregantes endoteliales, activación de plaquetaria y leucocitaria aumentando la disfunción celular endotelial (13).

PATOGÉNESIS DEL PIE DIABÉTICO

La patogénesis del PD resulta de la acción de múltiples factores siendo una de las principales causas a remarcar: la neuropatía periférica e isquemia resultante de la EVP. La neuropatía periférica está relacionada con más del 60% de pacientes con PD causada por alteraciones metabólicas inducidas por el estado de hiperglucemia, llevando al incremento de la acción enzimas como aldosa reductasa y sorbitol deshidrogenasa (aumenta la conversión de glucosa a fructosa y sorbitol respectivamente); la acumulación de productos derivados de glucosa resulta en un decremento de la producción inositol en las células nerviosas, el cual es requerido para la conducción neuronal normal (neuropatía). Adicionalmente, la conversión de glucosa resulta de una depleción de las reservas de dinucleótido de nicotinamida y adenina fosfato (ADP) el cual es necesario para para la desintoxicación de las especies reactivas de oxígeno y la síntesis de óxido nítrico (vasodilatador) incrementando tanto el estrés oxidativo en la célula nerviosa y la vasoconstricción llevando a isquemia, promoviendo la lesión y muerte de la célula nerviosa. La hiperglucemia es relacionada con el aumento de con un factor de agregación plaquetaria y ponte vasoconstrictor: tromboxano A2 que aumenta el riesgo de hipercoagulabilidad plasmática llevando a alteraciones en la matriz extracelular vascular e incrementando el riesgo de colapso de la luz arterial. Por tanto, la EAP contribuye en el desarrollo de úlceras en un 50%, con afección más en arterias tibiales y del peroné, debido a la disfunción endotelial y alteraciones de las células musculares lisas debidas a la persistencia del estado hiperglucémico (12).

Las alteraciones anatómicas y estructurales son divididas en 3 tipos:

- **Alteraciones sensitivas:** es el principal y más común predictor de ulceración (hasta 78% de los casos)

daño en la sensibilidad implica la falta de dolor a la deambulación con retardo de la percepción de úlceras por la persona afectada con disfunción de cicatrización en heridas aumentando el área afectada traumatizada.

- **Alteraciones motoras:** presentación de anomalías en la anatomía dinámica del pie, causando debilidad y deterioro de la musculatura intrínseca modificando su presión plantar al deambular, llevando a reducción de movimiento y cambios en articulaciones, musculatura y tejidos blandos propios del pie; como ejemplos: dedos en garra, pie cavo, deformación equina, deformaciones ungueales, y como mayor colapso mecánico la neurosteoartropatía de Charcot.
- **Alteraciones autonómicas:** resulta en una disminución de la inervación autónoma de las glándulas sudoríparas de la piel causando resequedad, disminución de elasticidad principalmente desde tercio medio de la pierna, aumentando la frecuencia de fisuras, grietas cutáneas y formación de callosidades y así aumentando el riesgo de infecciones de heridas (13).

La infección del PD junto con la isquemia, neuropatía y el edema constituyen una tetrada de factores agravantes que incrementan la morbilidad y muerte, el avance de ésta última es el resultado de diversos factores asociados con la característica de la herida, virulencia de la bacteria y el estado del hospedero. El principal factor predisponente de infección es la ulceración frecuentemente asociada con la neuropatía. El desencadenante es externo el cual puede ser físico, químico o mecánico (14).

El camino hacia la ulceración sigue posterior al trauma de los pacientes con insensibilidad por neuropatía diabética del pie, la cual además pudiera estar mal perfundida debida a la EAP siendo más difícil su recuperación.

La ulceración e infección incrementaran la demanda de oxígeno, aunado a que los

procesos de reparación están desacoplados por varios procesos inherentes a la diabetes incluyendo a la actividad inmunológica humoral y respuesta inflamatoria anormal. Las alteraciones microvasculares incluyen el incremento de shunts arteriovenosos y una deficiente vasoreactividad, además de una formación deficiente de vasos colaterales, en los cuales llevaran a hipoperfusión capilar incrementando la incapacidad para sanar. Consecuentemente las oclusiones arteriales pueden resultar en un agravamiento extra de la perfusión. Al final la distribución de la EVP en pacientes con diabetes es distal y difusa con alta prevalencia de oclusiones creando un círculo junto con la neuropatía (15).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS DEL PIE DIABÉTICO

La presentación del PD comprende una variedad de síntomas y signos desde locales a sistémicos. Los signos locales de infección pueden incluir dolor/insensibilidad, eritema, edema, salida de material purulento, fetidez. Por parte de los signos sistémicos de infección incluyen anorexia, náusea, vómito, fiebre, sudoración nocturna, alteración del estado mental y alteración de control glucémico. Heridas con purulencia y 2 o más signos locales de inflamación como aumento de temperatura local, eritema, linfangitis, linfadenopatía, edema, dolor o alteraciones de la sensibilidad pueden ser clasificadas como infectadas.

La insuficiencia vascular de los miembros pélvicos es identificada por uno o más de los siguientes signos o síntomas: claudicación, dolor en reposo, ausencia de pulsos, rubor, atrofia tegumentaria, palidez a la elevación del miembro, por lo que el PD puede ser dividido en 2 grupos mayores teniendo en cuenta la descripción anterior en: PD isquémico o PD neuropático no isquémico (16).

CLASIFICACIÓN DEL PIE DIABÉTICO

La clasificación del PD es necesaria para varios propósitos, una de los más importantes es la descripción de las lesiones para su tratamiento y su estadificación para el contexto clínico y de investigación. La Clasificación de Wagner-Meggitt's (TABLA 1.1) fue desarrollada en los 1970s ha sido la más ampliamente aceptada de manera universal, usada para estadificar lesiones de pie diabético, consta de 6 grados, sin embargo, no toma en cuenta adecuadamente las infecciones, es limitado a identificar alteraciones vasculares.

Grado 0	Unicamente dolor
Grado 1	Úlcera superficial
Grado 2	Úlcera profunda
Grado 3	Úlcera que involucra hueso
Grado 4	Gangrena parcial de pié
Grado 5	Gangrena total de pié
Fuente: Torres FM. Diagnóstico, clasificación y tratamiento de las infecciones en pie diabético. Cirugía general (17)	

	Grado 0	Grado 1	Grado 2	Grado 3
Estadio A	Lesión pre ó post - ulcerativa completamente epitelizada	Herida superficial que no afecta tendón, cápsula o hueso	Herida penetra a tendón o cápsula	Herida penetra a hueso u articulación
Estadio B	Infección	Infección	Infección	Infección
Estadio C	Isquemia	Isquemia	Isquemia	Isquemia
Estadio D	Infección e isquemia	Infección e isquemia	Infección e isquemia	Infección e isquemia
Fuente: Torres FM. Diagnóstico, clasificación y tratamiento de las infecciones en pie diabético. Cirugía general (17)				

La Clasificación de la Universidad de Texas (TABLA 1. 2) utiliza 4 grados modificados por la presencia de infección, isquemia u ambos, con más visión hacia al pronóstico en el cual a estadios más elevados son menos capaces de mejorar sin revascularización o amputación (17).

TRATAMIENTO DEL PIE DIABÉTICO

Patología no ulcerativa: en un paciente de alto riesgo, las alteraciones de uñas, piel y callosidades deben de ser tratados periódicamente, de manera preferible por un especialista en el cuidado del pie. De ser posible las deformidades podálicas debieran ser resueltas de manera no quirúrgica. Un calzado inadecuado es una de las mayores causas de ulceración, el indicado debe de ser usado continuamente adaptado para tratar las deformidades y alteraciones biomecánicas.

Patología ulcerativa: pacientes con la presencia de úlcera más profunda al tejido subcutáneo necesita tratamiento intensivo y dependiendo de los recursos hospitalarios considerar su ingreso hospitalario. Para el manejo se consideran los siguientes principios (18):

a) Manejo de puntos de presión / protección de úlceras: liberación de presión mecánica, uso de calzado temporal adaptado, uso de plantillas individuales, limitación de cargas pesadas y sedestación prolongada.

b) Restauración de perfusión: considerar revascularización en pacientes con signos o síntomas de isquemia, énfasis en la prevención de factores de riesgo cardiovascular.

c) Tratamiento de infección

Úlcera superficial: curación y debridación de tejido necrótico, inicio de antibioticoterapia empírica contra S. Aureus y Estreptococo.

Úlcera profunda: evaluación urgente para drenaje quirúrgico con remoción de tejido necrótico incluyendo hueso infectado y drenaje de abscesos, considerar revascularización arterial, uso de

antibioticoterapia empírica parenteral de amplio espectro con objetivos hace bacterias gram positivas y negativas incluyendo anaerobios.

d) Control metabólico: control glucémico óptimo con objetivo menor de 140mg/dl, tratamiento de edema y desnutrición.

e) Cuidado local: inspección frecuente, debridación frecuente con uso de bisturí en caso necesario, consideración de sistemas de presión negativa en heridas postquirúrgicas.

PREVENCIÓN DEL PIE DIABÉTICO

- **Cuidado integrado:** se sugiere manejo que incluya personal podólogo o en adición con equipo multidisciplinario (endocrinólogo, personal de enfermería) para la detección y tratamiento de PD, incluyendo siempre atención a eliminación de callosidades, manejo en cuidado de uñas, educación del paciente y prescripción de calzado terapéutico con explicación de su uso. La educación del paciente puede ser por diferentes métodos (individuales o sesiones de grupo), diferentes intervalos (única o semanales) o por diferentes educadores (médicos, enfermería, podólogo), con disminución de úlceras en pacientes que sí se adhieren a realización de cambios en su estilo de vida. El uso de calzado terapéutico puede ser efectivo en la prevención de úlceras plantares en comparación con sólo cuidados básicos del pie. La frecuencia de atención con profesional varía de 1 a 6 meses.
- **Autocuidado:** intervenciones por el propio paciente desde su educación, inspección de pies frecuente para rápido reconocimiento de patologías agregadas y modificaciones de estilo de vida. Uno de los puntos con más validez es el reconocimiento de alteraciones de temperatura podálica con el subsecuente uso de acciones

preventivas para evitar el riesgo de formación de primeras úlceras o recurrentes (19).

JUSTIFICACIÓN

Dentro de las patologías crónicas más frecuentes en pacientes con DM están las enfermedades cardiovasculares (comprendiendo la HTA, enfermedades coronarias e insuficiencia cardiaca) (20). El PD es una de las complicaciones que se presenta en pacientes con DM (en promedio 5 años de evolución desde el diagnóstico), siendo la causa más frecuente de amputación no traumática en pacientes mayores de 50 años, aumentando los costos en salud tanto por la pérdida de la capacidad funcional en personas físicamente activas y secundario al tratamiento médico-quirúrgico intrahospitalario (21). Por otra parte, la DM como patología independiente aumenta por sí sola el riesgo de amputaciones y muerte en población general (22). Aunado a esto, la ulceración del PD está asociado a un alta morbi-mortalidad y representando la causa principal de hospitalizaciones en pacientes diabéticos. El riesgo de ulceración de por vida es del 15-25% con incidencia anual de 2% y estimación de riesgo de amputación 23 veces mayor comparado con una persona sin DM (23).

La EVP (factor de riesgo independiente para amputaciones) está presente en un 50% de los casos de PD ulcerado, siendo uno de los pilares de la patología del PD, estando relacionada directamente con los FRC (establecidos por patología vascular incipiente) (23).

Se ha reportado que la morbi-mortalidad de la enfermedad cardiovascular es de 2 a 4 veces mayor en pacientes con DM en comparación a pacientes no diabéticos, lo cual es también relacionado con la presencia y alta prevalencia de los FRC en pacientes con PD, siendo los principales: hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia e HTA (factor de riesgo independiente para EVP) (24) y en últimos estudios: la asociación de tabaquismo y como FRC con

aumento de probabilidad de amputaciones relacionado a la EAP. (25).

En recientes bibliografías se documenta que el porcentaje de prevención de complicaciones de PD (úlceras) puede llegar a ser hasta un 75% mediante manejo multidisciplinario (26). Por lo que a nivel mundial las estrategias de prevención, detección y tratamiento de los factores de riesgo para PD han demostrado abatir los índices de amputación y mortalidad (consecuencia de la poca difusión entre médicos de primer nivel y de mala divulgación hacia los pacientes) evitando los efectos deletéreos en la población con DM mejorando las condiciones de bienestar (21).

Por lo que este estudio ampliaría la información acerca de la cantidad de pacientes ingresan a servicio de urgencias con el diagnóstico de PD (hasta ahora solo englobado en estadísticas internas del hospital como complicaciones vasculares periféricas sin hacer hincapié a PD únicamente) independientemente del motivo de ingreso al servicio, con una estimación más precisa del elevado costo por su atención; además con el objetivo principal de identificar la prevalencia individual de cada FRC relacionados con PD en vista al manejo dirigido para su prevención desde primer nivel de atención médica.

El PD por trascendencia poblacional es un campo que requiere hincapié en su investigación para su adecuado manejo. Múltiples organizaciones han sido fundadas por esta razón, a pesar de que el progreso en el entendimiento de la etiología, fisiopatología y tratamiento aún se necesita los puntos clave para prevención y óptimo manejo. En el PD los FRC son englobados en la EAP, incluyendo la HTA y tabaquismo los cuales están establecidos para prevenir la progresión de la misma EVP (27). El manejo conservador del PD ha reducido dramáticamente el riesgo de amputación con el uso de medidas primarias de prevención. Las complicaciones del PD son una problemática altamente prevenible, en donde la educación del paciente es esencial; donde el reconocimiento global de

la patología como los factores de riesgo toman parte para su comprensión, manejo e impacto (28).

En la actualidad solo existe una base bibliográfica publicada por Pinto et al. En el año 2008 exponiendo el perfil de FRC en pacientes con PD versus pacientes con DM sin PD, con una población total de 225 pacientes realizada en Europa (Italia) (8) con el resto de las publicaciones existentes solo hace referencia a FRC en general sin hablar de la prevalencia individualmente.

OBJETIVOS

Objetivo general: determinar la asociación de los FRC en pacientes con DM asociados a pie diabético.

Objetivos específicos: establecer la frecuencia de presencia de PD en pacientes con DM que acudan urgencias.

- Determinar la asociación de hipertensión con el pie diabético.
- Determinar la asociación de sobrepeso con pie diabético.
- Determinar la asociación de la hipercolesterolemia con el pie diabético.
- Determinar la asociación del tabaquismo con el pie diabético.
- Determinar la asociación de la hipertrigliceridemia con el pie diabético.

MATERIAL Y MÉTODOS

1. **Tipo de Estudio:** observacional, analítico, trasversal
2. **Diseño:** trasversal
3. **Universo de estudio:** Hospital General de Zona #50 (HGZ #50) IMSS San Luis Potosí
4. **Unidad de investigación:** pacientes hospitalizados en el servicio de urgencias del HGZ #50 con diagnóstico de DM
5. **Límite de Tiempo:** febrero 2018 – febrero 2019
6. **Espacio:** HGZ #50 San Luis Potosí, SLP, área de urgencias

7. **Técnica de muestreo:** no probabilístico, determinado por criterios de inclusión.

8. **Tamaño de la Muestra:** para el cálculo del tamaño de la muestra se empleó un modelo de regresión logística: pie diabético (presente/ausente) ~ HTA + sobrepeso + hipercolesterolemia + tabaquismo + hipertrigliceridemia.

El modelo suma 5 grados de libertad tomando, la frecuencia de pie diabético reportada en la literatura es de un 20% (29), calculándose así un mínimo de 250 y un recomendado de 500 pacientes.

9. **Análisis estadístico:** se realizó tamaño de muestra mediante modelo de regresión logística que de acuerdo con frecuencia de PD reportada siendo del 20% con 5 grados de libertad para un cálculo de 250 pacientes como mínimo; posteriormente para la estadística descriptiva, las variables continuas se expresan en promedio +/- desviación estándar o como mediana y rangos cuando no cumplan los requisitos de normalidad, las categóricas como proporciones. Las variables categóricas se analizarán mediante prueba exacta de Fisher y las continuas con t de Student o U de Mann Whitney el nivel de significancia será $p = < 0.05$. Se realizará un análisis de regresión logística con el programa R con el paquete Rcommander

CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

Criterios de inclusión

- Sexo indistinto
- Pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus
- Pacientes de 18 años o mayor
- Pacientes que acudan a servicio de urgencias

Criterios de exclusión

- Pacientes obstétricas o puérperas

- Pacientes con enfermedades reumatológicas
- Pacientes que no aceptan firmar consentimiento informado
- Pacientes con amputaciones de miembros pélvicos o torácicos previas
- Reingresos a servicio de urgencias

Criterios de eliminación

- Pacientes con datos a recabar incompletos
- Pacientes que no acepten participar o abandono en cualquier momento del estudio

VARIABLES

Variable independiente

- Hipertensión
- Tabaquismo
- Sobrepeso
- Hipertrigliceridemia
- Hipercolesterolemia

Variable dependiente

- Pacientes diabéticos con pie diabético

TÉCNICA DE REALIZACIÓN

Procedimiento

1. Elaboración del protocolo, y se solicitará la carta de no inconveniente para realizar este estudio en el HGZ #50 firmada por la directora y el Coordinador clínico de educación en salud, dando su visto bueno.
2. Se enviará el protocolo al comité de ética e investigación en salud para su evaluación y aceptación.
3. Para el estudio se requiere en un mínimo de 250 pacientes a un recomendado de 500 pacientes que cumplieran con los criterios de inclusión a los cuales después de firmar consentimiento informado se continuara con realización de cuestionario de datos personales y patología diabética.

4. Se elegirán a todos los pacientes que ingresen a servicio de urgencias que cuenten con el diagnóstico de diabetes mellitus (definición en cuadro de variables) que cumplan los criterios de inclusión, sin presencia de criterios de exclusión, que previamente informados acepten ingresar a protocolo de estudio con posterior firma consentimiento informado.
5. Se procederá a realizar mediciones antropométricas tanto medición de talla, peso como se describe a continuación. **Medición de peso:** se comprueba el adecuado funcionamiento de la báscula de plataforma dentro del servicio de urgencias, se verifica que las vigas de kilogramos y fracciones se encuentren en cero y la báscula se encuentre bien balanceada. Se procede a colocar al paciente (previo retiro de objetos innecesarios que puedan modificar su peso real, quedando con la mínima cantidad de ropa ligera posible) en el centro de la plataforma, de frente al medidor, erguido con hombros abajo, talones juntos y puntas separadas, sin movilizar al paciente para evitar oscilaciones de la lectura de peso, se continúa con el registro de peso al deslizar la viga de kilogramos al peso estimado y ajustar con mismo movimiento deslizante la viga de fracciones para el gramaje hasta que la báscula de balance marque cero, haciendo la lectura del peso del paciente y registrándola en kilogramos en hoja de datos individual. **Medición de altura:** se realizara con estadímetro de báscula de plataforma ya utilizada en la medición de toma de peso, con el paciente de frente al medidor, erguido con hombros abajo, talones juntos y puntas separadas (previo retiro de su calzado que modifique altura medida) con cabeza firme y recta; se procede a medición de altura deslizando el estadímetro de arriba hacia abajo hasta topar con la cabeza del paciente presionando suavemente, realizando la lectura con los ojos en el mismo plano horizontal que marca la ventana del estadímetro y registrándola con exactitud en metros en su hoja de datos individual.
6. De los pacientes con DM, se identificarán a aquellos que presenten datos de PD, para lo que el investigador principal se coordinará con el especialista vascular para realización de diagnóstico de PD mediante exploración física y se calculará una kappa con llenado de información en hoja de datos. Posterior a la valoración de especialista vascular se procederá a toma de muestra única por personal capacitado (enfermería) el cual incluirá perfil lipídico (que incluirá colesterol y triglicéridos séricos) y se enviará toma de muestra con la información individual de cada paciente a laboratorio del hospital. Se recabarán dichos resultados posterior a tiempos ya establecidos de laboratorio hospitalario y se continuara vaciamiento de datos en hojas de recolección.
7. La exploración física y recolección de datos personales será en un horario aleatorio de lunes a viernes en servicio de urgencias, en los horarios de servicio de médico de base especialista vascular avalado para ejercer en HGZ #50.
8. Se revisara expediente clínico en urgencias en búsqueda de resultado de laboratorio sérico lipídico (triglicéridos y colesterol) con su posterior vaciado numérico en hoja de datos; en caso de estar ausentes, se procederá a toma de muestra por personal capacitado de enfermería o personal médico mediante jeringa de 5 o 10ml con técnica habitual y llenado de tubo rojo, su rotulación con el nombre de paciente para continuar su procesamiento en área de análisis de laboratorio del HGZ#50 con el equipo de modelo de serie: CA6000, y su posterior vaciamiento de resultados en hoja de datos.
9. Se realizará vaciado sistemático de resultados obtenidos en la hoja de

- recolección de datos de factores cardiovasculares y presencia de PD.
10. Se compararán los factores cardiovasculares de pacientes con diabetes mellitus sin pie diabético y los que presentan PD.
 11. Una vez completada la muestra recomendada se realizará análisis estadístico, elaboración de gráficas y cuadros de los resultados obtenidos.
 12. Posteriormente se organizará y realizará presentación e interpretación de datos obtenidos.
 13. Se realizará difusión de los resultados a las autoridades del HGZ #50, así como publicación del trabajo.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

El presente estudio se realizó de acuerdo con lo que dispone el Reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación, Secretaría de Salud (1984), específicamente en los siguientes apartados: en relación con el artículo 14, fracciones V, VII, Y VIII.

Este trabajo se apega a lo establecido en la Ley General de Salud, en su título V, Art 100, este protocolo de investigación se desarrollará conforme a lo siguiente:

1. Deberá adaptarse a los principios científicos y éticos que justifican la investigación médica, especialmente en lo que se refiere a su posible contribución A la solución de problemas de salud y al desarrollo de nuevos campos de la ciencia médica.
2. Podrá realizarse sólo cuando el conocimiento que se pretenda producir no pueda obtenerse por otro método idóneo.
Podrá efectuarse sólo cuando exista una razonable seguridad de que no expone a riesgos ni a daños innecesarios al sujeto en experimentación.
3. Sólo podrá realizarse por profesionales de la salud en instituciones médicas que actúen bajo la vigilancia de las autoridades sanitarias competentes.

4. Las demás que establezca la correspondiente reglamentación.

ARTÍCULO 17. Se considera como riesgo de la investigación a la probabilidad de que el sujeto de investigación sufra algún daño como consecuencia inmediata o tardía del estudio.

En este caso, el estudio es de riesgo tipo II: investigación con riesgo mínimo por la toma de muestra de laboratorio de vena periférica. Estudios prospectivos que emplean el riesgo de datos a través de procedimientos comunes en exámenes físicos o psicológicos de diagnósticos o tratamiento rutinarios.

El protocolo de investigación será revisado por el comité de investigación y ética médica local para su autorización y validación previa. Se garantiza la confidencialidad de los datos obtenidos en el presente estudio, los cuales serán utilizados exclusivamente para este protocolo.

Acatando el Artículo 21 previo a la explicación del objetivo del estudio, se solicitó el consentimiento informado de los sujetos de investigación y de acuerdo con la fracción I, IV, VI, VII, VIII, se aclararon las dudas que surgieron al momento de la entrevista en cada una de las preguntas del instrumento. La información proporcionada se manejó en forma confidencial.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se incluyeron pacientes adultos en área de Urgencias de HGZ#50 IMSS SLP con diagnóstico de PD de diciembre 2018 a enero 2019.

Se estudiaron las variables: presencia de PD, IMC, género, edad, tabaquismo, HTA y dislipidemia.

Se utilizó R Studio 1.0.153, se determinó normalidad y se realizaron correlaciones y comparaciones entre las variables.

RESULTADOS

Se trata de un estudio observacional, Analítico y trasversal de 201 pacientes con diagnóstico de DM realizado en el HGZ #50

TABLA 1. 3. Frecuencia de edad, estatura, peso e IMC

	Mean	Sd.	Min	Median	Max	n	IQR
Edad	59.4	15.3	18.0	60.0	97.0	201	19.0
Estatura	1.6	0.1	1.4	1.6	2.0	201	0.1
Peso	71.3	15.1	4.0	71.0	121.0	201	21.0
IMC	27.0	5.3	1.0	27.0	45.8	201	7.0

Fuente: Dr. Juan Manuel López Díaz/ Dr. Juan Pablo García Ugalde

en un rango de edad de 18 a 97 años, con una media de 59.4 y mediana de 60 años, con un rango Intercuantil (IQR) de 19 y desviación standard (DS) de 15.3. Con relación a su IMC (Peso en Kilogramos/ talla en metros al cuadrado) tuvo un rango de 45.8 a 17 kg/m², con una media de 27 kg/m² y mediana de 27.1 kg/m², un rango IQ de 7 y una DS de 5.3 (**TABLA 1.3**).

Del total de los 201 pacientes de este estudio, el 48.76% (98 pacientes) fueron de género masculino y 51.24% (103 pacientes) de género femenino (**TABLA 1.4**).

TABLA 1.4. Frecuencia de género

	Frecuencia	Porcentaje
Hombre	98	48.76
Mujer	103	51.24
Total	201	100.0

Fuente: Dr. Juan Manuel López Díaz/ Dr. Juan Pablo García Ugalde

De los pacientes con DM de este estudio, la prevalencia total que presentó PD fue de 31.34% (63 pacientes) y 68.66% (138 pacientes) que no integraban el diagnóstico de PD (**TABLA 1.5**).

TABLA 1. 5. Frecuencia de pie diabético

	Frecuencia	Porcentaje
Hombre	138	68.66
Mujer	63	31.34
Total	201	100.1

Fuente: Dr. Juan Manuel López Díaz/ Dr. Juan Pablo García Ugalde

El total de nuestros pacientes con DM fueron agrupados según el grado de IMC, siendo el grupo de sobrepeso y peso

adecuado los mas frecuentes en nuestra población representando un 35.32% cada uno de los grupos (representando 71 pacientes cada uno) seguido del grupo de obesidad grado I (con IMC 25-30 kg/m²) con un 20.8% (representado por 42 pacientes), siendo desnutrición y obesidad grado II y III los grupos menos frecuentes con 4.48%, 2,98% y 2,98% respectivamente (**TABLA 1.6**).

TABLA 1.6. Frecuencia de la variable índice de masa corporal.

	Frecuencia	Porcentaje
Desnutrición	5	2.488
Peso adecuado	71	35.323
Sobrepeso	71	35.323
Obesidad I	42	20.896
Obesidad II	6	2.985
Obesidad III	6	2.985
Total	201	100

Fuente: Dr. Juan Manuel López Díaz/ Dr. Juan Pablo García Ugalde

Del total de los 201 se identificaron las siguientes categorías: sobrepeso con un 62.19% (125 pacientes), HTA sistémica un 72.14% de nuestra población (145 pacientes), tabaquismo en un 44.7% (90 pacientes) y dislipidemia (DL) en un 53% (107 pacientes); siendo la HTA sistémica seguida por sobrepeso las categorías presentes en más de la mitad de nuestra población (**TABLA 1.7**).

Se analizó la relación de la edad de pacientes con y sin PD utilizando la prueba T de Student con una media de 58.5 y DS de 15.6 para pacientes sin PD y una media de edad de 61.3 y una DS de 14.6 para pacientes con PD, teniendo un P=0.2172

TABLA 1. 7. Frecuencia de las variables		
	Frecuencia	Porcentaje
Sobrepeso		
No	76	37.81
Si	125	62.19
Total	201	100.00
Tabaquista		
No	111	55.22
Si	90	44.78
Total	201	100.00
HTA		
No	56	27.86
Si	145	72.14
Total	201	100.00
Dislipidemia		
No	94	46.77
Si	107	53.23
Total	201	100
Fuente: Dr. Juan Manuel López Díaz/ Dr. Juan Pablo García Ugalde		

no significativa (Ver Anexo **GRÁFICA 1. 1**).

En cuanto a la asociación de la variable sexo en relación con la presencia de PD fue analizada mediante Odds Ratio (OR) en la cual 63 pacientes presentaron PD siendo 52.38% mujeres y 47.62% hombres en comparación a pacientes sin PD (total de 138 pacientes) siendo pacientes mujeres de 50.72% y hombres en un 49.28% obteniendo resultados con un OR de 1.068197 con un intervalo de confianza (IC) de 95% siendo un resultado no significativo con $P= 0.8796505$ (Ver Anexo **GRÁFICA 1. 2**).

Se realizó la asociación de la variable IMC desglosada por categorías (peso normal, sobrepeso, obesidad grado: I,II,III) en relación a los paciente con y sin PD en pacientes, resultando en la población sin PD (138 pacientes en total) el predominio con sobrepeso (54 pacientes para un

39.13%) seguido por peso normal (43 paciente para un 31%) y obesidad grado (con 28 pacientes para un 20.29%) seguidos por obesidad grado III, desnutrición y obesidad grado II con un 6%, 4% y 3% respectivamente.

En lo que corresponde a pacientes con PD (un total de 63 pacientes) en el cual el 44% (28 pacientes) tenían peso normal o adecuado siendo seguidos por pacientes con sobrepeso y obesidad (con 17 pacientes para 26% y 14 pacientes para un 22%) en su gran mayoría, el resto 3 pacientes con obesidad grado II y 1 paciente con desnutrición (Ver Anexo **GRÁFICA 1. 3**).

En cuanto a la asociación de pacientes con PD que tenían sobrepeso u obesidad (34 pacientes con PD vs 91 pacientes sin PD) en relación a pacientes sin sobrepeso (29 pacientes con PD vs 47 pacientes sin PD) se analizó a través de la prueba χ^2 de Pearson para independencia de dos variables, donde se utilizó corrección de Yates con resultado de χ^2 : 2.152635 para una p : 0.142325 la cual no fue significativa, sin embargo es indicativa de tendencia (Ver Anexo **GRÁFICA 1. 4**).

Se realizó la valoración de asociación de pacientes con PD con la variable de HTA (55 pacientes con HTA vs 8 pacientes sin HTA, para un 27% y un 3.9% respectivamente) en relación a pacientes sin PD (90 pacientes con HTA vs 48 pacientes sin HTA) analizándose mediante prueba χ^2 de Pearson para independencia de dos variables con corrección de Yates para un resultado de χ^2 : 9.425937 para una p : 0.002139378 la cual fue significativa por lo que podemos rechazar la hipótesis nula con un nivel de significación del 99%; posteriormente se realizó la Prueba Exacta de Fisher para significancia estadística con p : 0.00115695 estadísticamente significativa, para un intervalo de confianza del 95% (1.556-9.603) y un Odds Ratio estimado de 3.645603 (Ver Anexo **GRÁFICA 1. 5**).

Se valoró la asociación del tabaquismo con la presencia de PD (37 pacientes sin tabaquismo vs 26 pacientes con tabaquismo positivo, para un porcentaje de 12.9% y 18.4% respectivamente) en contraste en pacientes sin PD (74 pacientes con tabaquismo negativo para un 36% y 64 pacientes con tabaquismo positivo representando el 31%). Realizándose prueba χ^2 de Pearson para independencia de dos variables con valor de 0.4562227 siendo estadísticamente no significativa con una p: 0.4993946. **(GRÁFICA 1. 6).**

Se analizó la asociación de dislipidemia (DL) en los pacientes con PD (30 pacientes con DL para un 14% y 33 pacientes sin DL para un porcentaje del 16%) y sin PD (64 pacientes sin DL y 74 pacientes con DL para un porcentaje de 31% y 36% respectivamente). Con realización de prueba χ^2 de Pearson para independencia de dos variables con un valor de 0.02681096 y una p: 0.8699354 estadísticamente no significativa **(GRÁFICA 1. 7).**

DISCUSIÓN

En nuestro estudio se observó una prevalencia de hasta 31% pacientes con PD lo cual se encuentra dentro de lo reportado por Saba Noor y Col, 2015 quienes concuerdan con una prevalencia mayor al 25% de igual manera reportado en la epidemiología de la guía de práctica clínica SS-005-08 de prevención, diagnóstico y tratamiento oportuno del PD en el primer nivel de atención 2012 de hasta 25%.

En el presente estudio por lo que respecta a la presencia de las variables de tabaquismo, IMC y el género no tuvieron significancia estadística su asociación con PD; lo cual ya había sido descrito y reportado por Hajieh Shahbazian y Col, en 2013 en su estudio analítico y descriptivo en pacientes con PD con 430 pacientes, de acuerdo al consenso internacional del International Working Group on Diabetic Foot (IWGDF) sin embargo todos sus

pacientes tenían historia o cursaban ya con PD.

La DL en contexto de hipertrigliceridemia o hipercolesterolemia en el presente estudio resulto estadísticamente no significativa ya previamente descrita por Laura N. McEwen y Col. en 2013 en su estudio observacional en pacientes con PD dividiéndolos en 4 fenotipos: presencia de pie de Charcot, PD con debridación, PD con amputación y sin condiciones agregadas.

Es importante señalar la presencia de un resultado estadísticamente significativo que obtuvo una buena asociación con el PD: la HTA sistémica, la cual concuerda en un estudio retrospectivo de cohorte realizado previamente por Khalid Al-Rubeaan y Col. en 2015 en pacientes 62,681 pacientes con PD únicamente (con estatus de: ulcerado, con presencia de gangrena o amputación) el cual se relaciona de manera directa con la EAP por su contexto como uno de los principales desencadenantes primarios para PD. Una de las diferencias en relación con revisiones, estudios observacionales y retrospectivos fue la comparación de pacientes sin presencia de PD en contra de pacientes con diagnóstico actual o historia de PD para buscar su asociación como probable factor desencadenante, lo cual nos coloca en un punto de vista diferente a la literatura existente, la cual engloba los factores de riesgo asociado a complicaciones agregadas a nuestra patología de estudio ya existente.

Limitaciones y/o nuevas perspectivas de investigación

Limitaciones: se eliminaron del estudio los pacientes en los cuales no se tenían completas todas las variables necesarias reduciendo el número total de pacientes ingresados al estudio.

Nuevas Perspectivas: el presente estudio sirve como base para nuevos protocolos donde se estudie la relación directa entre PD e sistémica tanto para su abordaje en primer nivel hasta su asociación con la morbimortalidad, los cuales pueden ser prospectivos de mayor duración. Durante la realización del estudio se hizo diagnóstico de Novo en pacientes que no se conocían con PD por lo que se estima que la

patología continúa siendo subdiagnosticada desde unidades de primer nivel.

CONCLUSIONES

En nuestro estudio no se demostró una asociación estadísticamente significativa sobre el pie diabético de las variables señaladas en la literatura universal como factores de riesgo cardiovascular: tabaquismo, sobrepeso-obesidad o

dislipidemia, sin embargo, la hipertensión arterial sistémica sí tuvo correlación estadísticamente significativa con la presencia de pie diabético.

Se necesitan más estudios para determinar apropiadamente la causalidad de la hipertensión sobre el pie diabético, sin embargo, es una pieza importante para el abordaje y manejo guiado de forma multidisciplinaria.

REFERENCIAS

1. William TC GB. Standards of Medical Care in Diabetes. Diabetes Care. 2017 Enero; 40(1). Disponible en: http://www.epi.uff.br/wp-content/uploads/2013/10/dc_40_s1_final.pdf
2. Nagase, Takashi et al. Screening of Foot Inflammation in Diabetic Patients by Non-Invasive Imaging Modalities. Global Perspective on Diabetic Foot Ulcerations. 2012. Disponible en: <https://www.semanticscholar.org/paper/3-Screening-of-Foot-Inflammation-in-Diabetic-by-Nagase-Sanada/8a9d54c32f368b53a329e2bb6349abe7ca6cab11>
3. Cheng AY. Introduction. Canadian Journal of Diabetes. 2013 04;37:S1-S3. <https://doi.org/10.1016/j.cjcd.2013.01.009>
4. Rangel JT. Proporción de incidencia de amputaciones en pacientes con lesiones del pie diabético. Revista Mexicana de Angiología. 2015 Enero; 43(1). Disponible en: <http://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=57567>
5. Namgoong S, Jung S, Han S, Jeong S, Dhong E, Kim W. Risk factors for major amputation in hospitalised diabetic foot patients. International Wound Journal. 2015 Oct 19;13:13-19. <https://doi.org/10.1111/iwj.12526>
6. Bus SA, van Netten JJ, Lavery LA, Monteiro-Soares M, Rasmussen A, Jubiz Y, Price PE, . IWGDF guidance on the prevention of foot ulcers in at-risk patients with diabetes. Diabetes/Metabolism Research and Reviews. 2016 01;32:16-24. <https://doi.org/10.1002/dmrr.2696>
7. Tratamiento de la Diabetes Mellitus tipo 2 en el primer nivel de Atención. Instituto Mexicano del Seguro Social. 2014. Disponible en: http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/718_GPC_Tratamiento_de_diabetes_mellitus_tipo_2_/718GER.pdf
8. Pinto A, Tuttolomondo A, Di Raimondo D, Fernandez P, La Placa S, Di Gati M, Licata G. Cardiovascular risk profile and morbidity in subjects affected by type 2 diabetes mellitus with and without diabetic foot. Metabolism. 2008 05;57(5):676-682. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2008.01.004>
9. Tuttolomondo A, Maida C, Pinto A. Diabetic Foot Syndrome as a Possible Cardiovascular Marker in Diabetic Patients. Journal of Diabetes Research. 2015;2015:1-12. <https://doi.org/10.1155/2015/268390>
10. Hung S, Huang Y, Hsu L, Chen C, Yang H, Sun J, Lin C, Wang C. Treatment for Diabetic Foot Ulcers Complicated by Major Cardiac Events. Canadian Journal of Diabetes. 2015 06;39(3):183-187. <https://doi.org/10.1016/j.cjcd.2014.11.002>

11. Dietrich I, Braga GA, de Melo FG, da Costa Silva ACC. The Diabetic Foot as a Proxy for Cardiovascular Events and Mortality Review. *Current Atherosclerosis Reports*. 2017 Oct 02;19(11). <https://doi.org/10.1007/s11883-017-0680-z>
12. Husten CG. How should we define light or intermittent smoking? Does it matter?. *Nicotine & Tobacco Research*. 2009 03 05;11(2):111-121. <https://doi.org/10.1093/ntr/ntp010>
13. U.S. Department of Health and Human. The Health consequences of smoking-50 years of progress. A report of the Surgeon General. Centers for Disease Control and Prevention and Health Promotion. 2014. Disponible en: <https://www.surgeongeneral.gov/library/reports/50-years-of-progress/index.html>
14. Morris PB, Ference BA, Jahangir E, Feldman DN, Ryan JJ, Bahrami H, El-Chami MF, Bhakta S, Winchester DE, Al-Mallah MH, Sanchez Shields M, Deedwania P, Mehta LS, Phan BAP, Benowitz NL. Cardiovascular Effects of Exposure to Cigarette Smoke and Electronic Cigarettes. *Journal of the American College of Cardiology*. 2015 09;66(12):1378-1391. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.07.037>
15. Clayton W, Elasy T. A review of the Pathophysiology , classification , and treatment of foot ulcers in Diabetic Patients. *Clinical Diabetes*. 2009; 27(2). Disponible en: <https://www.semanticscholar.org/paper/A-review-of-the-Pathophysiology-%2C-classification-%2C-Clayton-Elasy/cc757ade5358ee67d2f61fa8816feaf9c0ebedb1>
16. Rebolledo FA. The Pathogenesis of the Diabetic Foot Ulcer: Prevention and Management. *Global Perspective on Diabetic Foot Ulcerations*. 2011; 9(29). Disponible en: https://pdfs.semanticscholar.org/50ce/4b622a87ebfc4a75ddbc1e2ff490b98c6acf.pdf?_ga=2.58329069.616562820.1551309255-1581848156.1551028403
17. Martínez F, Guerrero G, Ochoa P, Anaya R, Muñoz J. Diagnóstico, clasificación y tratamiento de las infecciones en pie diabético. *Cirugía General*. 2012; 34(32). Disponible en: <http://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=39853>
18. Brownrigg J, Apelqvist J, Bakker K, Schaper N, Hinchliffe R. Evidence-based Management of PAD & the Diabetic Foot. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. 2013 06;45(6):673-681. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2013.02.014>
19. Sinwar PD. The diabetic foot management – Recent advance. *International Journal of Surgery*. 2015 03;15:27-30. <https://doi.org/10.1016/j.ijisu.2015.01.023>
20. Kumar A. A New Classification of Diabetic Foot Complications: A simple and effective teaching tool. *Journal of Diabetic Foot Complications*. 2012; 4(1). Disponible en: <http://jdfc.org/2012/volume-4-issue-1/a-new-classification-of-diabetic-foot-complications-a-simple-and-effective-> 20. Kumar A. A New Classification of Diabetic Foot Complications: A simple and effective teaching tool. *Journal of Diabetic Foot Complications*. 2012; 4(1). Disponible en: <http://jdfc.org/2012/volume-4-issue-1/a-new-classification-of-diabetic-foot-complications-a-simple-and-effective-teaching-tool/>
21. Bakker K, Apelqvist J, Schaper NC, . Practical guidelines on the management and prevention of the diabetic foot 2011. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*. 2012 01 23;28:225-231. <https://doi.org/10.1002/dmrr.2253>
22. Van Netten JJ, Price PE, Lavery LA, Monteiro-Soares M, Rasmussen A, Jubiz Y, Bus SA, . Prevention of foot ulcers in the at-risk patient with diabetes: a systematic review. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*. 2016 01;32:84-98. <https://doi.org/10.1002/dmrr.2701>
23. Jiang HJ, Stryer D, Friedman B, Andrews R. Multiple Hospitalizations for Patients With Diabetes. *Diabetes Care*. 2003 05 01;26(5):1421-1426. <https://doi.org/10.2337/diacare.26.5.1421>

24. Prevención, diagnóstico y tratamiento oportuno del pie diabético en el primer nivel de atención. Secretaria de Salud. 2012. Disponible en: <https://cenetec-difusion.com/gpc-sns/?p=660>
25. Sohn M, Meadows JL, Oh EH, Budiman-Mak E, Lee TA, Stone NJ, Pearce WB. Statin use and lower extremity amputation risk in nonelderly diabetic patients. Journal of Vascular Surgery. 2013 Dec;58(6):1578-1585.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2013.06.069>
26. Bus SA, van Netten JJ. A shift in priority in diabetic foot care and research: 75% of foot ulcers are preventable. Diabetes/Metabolism Research and Reviews. 2016 01;32:195-200. <https://doi.org/10.1002/dmrr.2738>
27. Brownrigg J, Apelqvist J, Bakker K, Schaper N, Hinchliffe R. Evidence-based Management of PAD & the Diabetic Foot. European Journal of Vascular and Endovascular Surgery. 2013 06;45(6):673-681. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2013.02.014>
28. Tuttolomondo A, Maida C, Pinto A. Diabetic Foot Syndrome as a Possible Cardiovascular Marker in Diabetic Patients. Journal of Diabetes Research. 2015;2015:1-12. <https://doi.org/10.1155/2015/268390>
29. William T. Cefalu GB. Standards of Medical Care in Diabetes. Diabetes care. 2017; 40(1). Disponible en: http://care.diabetesjournals.org/content/diacare/suppl/2016/12/15/40.Supplement_1.DC1/DC_40_S1_final.pdf

Esclerosis tuberosa

Tuberous sclerosis




¹Dr. Marco Tulio Gómez Cerdas

Clínica Carlos Durán Cartin, San José, Costa Rica
mgc11@hotmail.com

 <https://orcid.org/0000-0002-5329-3359>

²Dr. Johnny Alejandro Vargas Morales

Clínica Carlos Durán Cartin, San José, Costa Rica
alejhovarmor@hotmail.com

 <https://orcid.org/0000-0002-9521-5041>

RECIBIDO

CORREGIDO

ACEPTADO

24/1/2019

9/2/2019

20/2/2019

RESUMEN

La esclerosis tuberosa es un trastorno multisistémico que presenta un patrón de herencia autosómico dominante y se caracteriza por la presencia de crecimiento de hamartomas en cerebro, ojos, piel, riñones, corazón y pulmón. Se debe a la mutación heterocigótica en uno de los dos genes supresores de tumor TSC1 y TSC2. Las manifestaciones clínicas varían entre los pacientes, por lo que se han consensuado criterios clínicos y radiológicos para establecer su diagnóstico. Se requiere de un equipo multidisciplinario familiarizado en la evaluación clínica, para establecer un tratamiento adecuado y así optimizar y garantizar una mejor calidad de vida en estos pacientes.

PALABRAS CLAVES: síndrome; esclerosis tuberosa; manifestaciones neurológicas; epilepsia.

ABSTRACT

Tuberous sclerosis is a multisystem disorder that presents an autosomal dominant pattern of inheritance and is characterized by the presence of hamartomas in brain, eyes, skin, kidneys, heart and lungs. It is due to a heterozygous mutation in one of the two tumor suppressor genes TSC1 and TSC2. The clinical manifestations vary between patients, and therefore, there exist consensus diagnostic clinical and radiological criteria for diagnosis. It requires a multidisciplinary team familiar with the clinical evaluation, to establish an adequate treatment and thus optimize and guarantee a better quality of life in these patients.

KEYWORDS: syndrome; tuberous sclerosis, neurologic manifestations; epilepsy

¹Médico general, graduado de la Universidad de Iberoamérica (UNIBE), médico en Clínica Carlos Durán Cartin, San José, Costa Rica. Código médico:15082
mgc11@hotmail.com

²Médico general, graduado de la Universidad de Ciencias Médicas (UCIMED), médico en Clínica Carlos Durán Cartin, San José, Costa Rica. Código médico:15058
alejhovarmor@hotmail.com

INTRODUCCIÓN

La esclerosis tuberosa (ET) o el complejo de esclerosis tuberosa (CET), fue descrita por Bourneville en 1880; él describió en estudios post mortem, con pacientes que sufrían de convulsiones y retraso mental, logrando identificar características patológicas típicas de la enfermedad, por ejemplo: tumores amarillentos en los riñones, áreas escleróticas en el cerebro y múltiples tumores blanquecinos en los ventrículos laterales, razón por la cual Bourneville acuñó el término esclerosis tuberosa de las circunvoluciones cerebrales (1,2,3).

Posteriormente, en 1908, Heinrich Vogt describió la tríada clásica o tríada de Vogt, constituida por epilepsia, discapacidad intelectual y angiofibromas. En 1921, Van der Hoeve fue el primero en describir los hamartomas en retina y también se le acredita acuñar el término facomatosis (del griego:phako lentes, oma tumor, y osis condición) para síndromes neuro-óculo-cutáneos. La asociación de las máculas hipocrómicas (en hoja de fresno) presentes en más de 90% de los afectados, no fue reconocida hasta 1932, por Critchley y Earl. Luego, Gold y Freeman junto con Fitzpatrick y colaboradores establecieron que estas lesiones hipocrómicas son un signo temprano e importante (4,5).

El nombre Esclerosis Tuberosa se compone la palabra latina tuber (crecimiento en forma de raíz) y la palabra griega skleros (duro), para referirse a las lesiones gruesas y firmes llamadas túberes (4).

A esta patología se le considera como un síndrome neurocutáneo multisistémico, producido por un padecimiento genético hereditario de

carácter autosómico dominante de alta penetrancia y una expresividad variable, afecta a niños y adultos, afectación a muchos órganos, por ejemplo, tumores (hamartomas) en la piel, riñones, cerebro, corazón, ojos, pulmones o cavidad oral; puede incluir trastornos neurológicos incapacitantes, como epilepsia, retraso mental y autismo (6,7,8).

En ocasiones el diagnóstico de esta enfermedad puede ser muy difícil debido a las manifestaciones clínicas tan distintas inclusive entre individuos con la misma mutación, por esto, en el presente artículo se exponen las principales características etiopatogénicas, criterios diagnósticos y posibles tratamientos terapéuticos (9).

EPIDEMIOLOGÍA

Es la segunda en frecuencia del grupo de las facomatosis o síndromes neurocutáneos, superada únicamente por la neurofibromatosis; es una enfermedad poco frecuente y se estima una prevalencia de 1 en 9 000 individuos en la población en general y se ha estimado que su incidencia oscila entre 1 en 5000 a 10 000 nacidos vivos (1,8,10).

Se sabe que afecta por igual a todos los grupos étnicos y que su distribución es similar en ambos sexos (3).

En Inglaterra, Callaghan et al comunicaron una prevalencia de 4-5 por cada 100.000 habitantes. En otros estudios realizados en Polonia y Estados Unidos, se han registrado prevalencias de un caso por cada 6.000-10.000 persona (3).

En Latino América no existen muchos datos sobre la prevalencia, no obstante, se han documentado escasos reportes individuales, tal es el caso de

Brasil, donde se registra una incidencia de 1 por 10 mil a 50 mil nacidos vivos, con mutaciones espontáneas en el 85% de los casos (3,11).

En Costa Rica, se realizó un estudio con base a la población del Hospital de Nacional de Niños (HNN) con esta enfermedad, realizado durante el período 2000-2010, y se estimó una prevalencia de ET de 3,09 pacientes por cada 100.000 nacidos vivos. Dentro los criterios por los cuales estos pacientes fueron referidos para su estudio en neurología del HNN fueron: convulsiones (75%), lesiones en la piel (11%), rabdomiomas cardíacos (11%), y macrosomía y vómitos (3%) (3).

ETIOPATOGENIA

Es una enfermedad genética hereditaria, autosómica dominante; los genes involucrados son el TSC1 en el locus génico 9q34 (que codifica hamartina) o TSC2 (codificación de tuberina) el locus génico 16p13. En raros casos con deleciones de TSC2 abarcan el gen PKD2 presentando una enfermedad poliquística de inicio temprano grave (1,3,6-8,12,13).

Los análisis genéticos han mostrado que estas mutaciones producen alteración en la migración y diferenciación de las células de la cresta neural, que a su vez tienen un origen ectodérmico y migran a múltiples órganos de diferente origen embriológico, llevando al desarrollo de tumores benignos, circunscritos, no invasivos en órganos de diferentes sistemas (1,3,6-8).

La hamartina y la tuberina interactúan al formar un complejo funcional denominado hamartina-tuberina y sus alteraciones interrumpen el proceso de señalización de la vía mTOR (por sus siglas en inglés, Mammalian Target of

Rapamycin), que es una serina/treonina cinasa, que tiene funciones pleiotrópicas debido a la participación en la regulación del inicio de la transcripción del ARNm y en la transducción de múltiples proteínas que intervienen en la organización del citoesqueleto, en el transporte a través de la membrana, en la degradación de proteínas, en la biogénesis de los ribosomas y en el control del ciclo celular (8).

El complejo hamartina-tuberina también efectúa la inhibición de la PI3K (fosfatidil inositol-3-quinasa) y en la activación de señales dependientes de la vía de insulina, que afectan a mTOR, y a las cascadas de señalización de otras quinastas, lo que modifica el crecimiento celular y la proliferación. Además, activa la GTPasa de Rheb (Ras homolog enriched in brain), que a su vez regula a mTOR; al perderse este control, se generan niveles anormalmente altos de mTOR y, por ende, la activación cascada abajo de la señalización. La tuberina también se une a la p27, que está implicada en la regulación del ciclo celular. Debido a las funciones que desempeñan TSC1 y TSC2, estos genes son considerados supresores tumorales (8).

En los pacientes con mutaciones TSC2 sufren de síntomas más severos que aquellos con mutaciones en TSC1, presentando tubérculos corticales, angiomiolipomas renales, hamartomas de la retina, y angiofibromas faciales. Se observa mayor epilepsia farmacorresistente. También se han reportado casos en la literatura que ante la evidencia de rabdomiomas cardíacos, hasta un 88% de los fetos pueden presentar diagnóstico ET, a su vez, aproximadamente en el 30% los fetos con ET tendrán rabdomiomas. Se debe tener en cuenta, que este tipo

de lesiones cardíacas van a tener una tendencia a la involución espontánea en la vida extrauterina, pero que in útero pueden crecer a lo largo de la gestación y producir obstrucción de los tractos de entrada y salida del corazón y llevar a la muerte del feto (1,12).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas del ET son heterogéneas y se desarrollan principalmente en la infancia, por lo general antes de los 10 años de vida, manifestándose habitualmente con epilepsia, autismo y falla cardíaca. Por el contrario, en el adulto se caracteriza por la presencia de falla renal, alteraciones pulmonares o dermatológicas. Al ser su evolución de carácter progresivo, su expectativa de vida en la mayoría de los casos es de 35 años (11).

Los principales hallazgos clínicos descritos en orden de frecuencia son: lesiones dérmicas con más del 90%, lesiones cerebrales 90%, anomalías renales 70-90%, hamartomas retinianos 50%, y rabdomiomas en aproximadamente 40-60% de los pacientes.

En la actualidad la tríada clásica (retraso mental, epilepsia y adenoma sebáceo) se manifiesta en menos de un tercio de los pacientes y hasta en 6% de los casos no se presentan ninguna de dichas características (11). A continuación, se describen los principales hallazgos clínicos ordenados por aparatos y sistemas:

I. MANIFESTACIONES DERMATOLÓGICAS

1. Máculas hipocrómicas: son las más frecuentes, encontrándose en

el 90% de los casos. Se presentan desde el nacimiento o en la infancia, pudiendo manifestarse en forma única o múltiple, su localización habitual es en tronco o en extremidades (11,14).

El número varía desde unas pocas hasta docenas, pero si existen en número de 3 ó más, son un criterio diagnóstico mayor de ET. Pueden adoptar cualquier forma, pero clásicamente se han descrito como de forma parecida a la hoja del fresno, es decir, con un extremo puntiagudo y el otro redondeado. Pueden medir desde pocos milímetros hasta 5 cm. Para observarlas puede ser precisa la aplicación de luz de Wood (lámpara que emite luz ultravioleta en el rango de 320-400 nm y que acentúa los trastornos de pigmentación epidérmicos). Cuando afectan al cuero cabelludo pueden asociarse con poliosis (mechón de cabellos hipopigmentados). En ocasiones son zonas hipopigmentadas de muy pocos milímetros, llamadas manchas en confeti, que se consideran un criterio menor de la enfermedad (9,11).

2. Angiofibromas faciales: ocupan el segundo lugar en frecuencia, ocurren en aproximadamente el 75% de los pacientes, su comienzo habitual es entre los 2 a 5 años de edad y por lo general se presentan de forma múltiple, son pápulas del mismo color que la piel o más rojizas, dependiendo de la proporción de tejido conectivo y vasos sanguíneos que contengan. Típicamente se distribuyen por la nariz, pliegues nasogenianos, mejillas y mentón. Por lo general

confluyen entre sí y se tornan en apariencia carnosa (9,11).

Antes se les conocía como adenoma sebaceum, nombre inadecuado ya que no guardan ninguna relación con las glándulas sebáceas. Aunque la gran mayoría de pacientes con ET tiene múltiples angiofibromas faciales, se han descrito casos con pocas lesiones. Debido a que pueden observarse uno o dos angiofibromas esporádicos aislados en la población general, entre los criterios diagnósticos actuales se considera un criterio mayor la presencia de al menos 3 lesiones. En la enfermedad de Birt-Hogg-Dubbé y en la neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (MEN1) también se ha descrito la presencia de múltiples angiofibromas faciales, aunque la aparición de las lesiones suele ser más tardía (9).

3. Placas chagrín (“shagreen”) piel de zapa o parche lijoso: son tumores de tejido conectivo, también llamados colagenomas, del mismo color de la piel circundante o amarronados, rugosa y elevada, es considerada un criterio mayor, siendo descrita en 65% de los casos, se localizada habitualmente en la región lumbosacra, pero pueden aparecer en cualquier zona. Aparecen durante la infancia. Suelen ser asintomáticos, pero en ocasiones pueden provocar prurito o disestesia (9,11).

4. Placa fibrosa cefálica: ocurre en un 25% de los pacientes. La localización clásica es la frente, por lo que clásicamente se ha denominado placa frontal. En el último consenso de criterios diagnósticos se modificó el nombre a placa fibrosa cefálica ya que

puede localizarse en cualquier zona del área craneofacial (9).

5. Fibromas ungueales (Tumores de Koenen): se presentan como unos nódulos rojizos o sonrosados que aparecen alrededor o bajo las uñas sin traumatismo previo. Pueden presentarse a partir de los 5 años de edad y a lo largo de la toda la edad adulta (4).

II. MANIFESTACIONES DENTALES

Dentro de las manifestaciones dentales que se describen con mayor frecuencia son la hipoplasia del esmalte dentario en forma de agujeros, pozos o depresiones, distribuidos de forma aleatoria y los fibromas intraorales, que aparecen mayormente en adultos que en niños, pudiendo presentarse en mucosa labial, bucal, gingival, etc (11). Si presentan 3 o más agujeros u hoyuelos dentarios, se considera un criterio diagnóstico menor de la enfermedad. En algunas series hasta el 100% de los individuos afectos presentan los defectos en el esmalte. Están ausentes en los dientes deciduales según algunos autores. También es un criterio diagnóstico menor la presencia de 2 o más fibromas orales (9).

III. MANIFESTACIONES OFTÁLMICAS

Las lesiones retinianas son descritas en el 87% de los pacientes, siendo los hamartomas astrocíticos retinianos los más frecuentes con una incidencia que oscila entre 30-50% de los casos. La lesión típica con aspecto de “palomita de maíz” es fácilmente reconocible en la papila óptica, pero son más frecuentes las formas planas semitransparentes localizadas en la

retina media y en el polo posterior (9,11).

Por lo general son múltiples, no alteran la visión y son considerados como un marcador confiable para su diagnóstico sobre todo en pacientes jóvenes que carecen de otras características. No obstante, es importante considerar que se han descrito casos de crecimiento y malignización de los hamartomas con complicaciones oculares graves secundarias como desprendimiento de retina o glaucoma neovascular que requieran tratamiento oftalmológico. Se consideran un criterio mayor en caso de presentar 2 o más lesiones (9,11).

Otra de las manifestaciones clínicas oftalmológicas son las manchas acrómicas retinianas, estas ocurren en el 40% de los pacientes y se consideran un criterio diagnóstico menor (9).

IV. MANIFESTACIONES A NIVEL DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

La principal anomalía observada consiste en la presencia de células germinales displásicas. Dichas células no pueden diferenciarse, migrar ni organizarse normalmente, provocando una serie de alteraciones estructurales, neurológicas y neuropsiquiátricas que dependiendo de su severidad aumentan el riesgo de morbi-mortalidad (11).

Más del 90% de pacientes afectados con ET presentará las lesiones típicas de SNC que consisten en nódulos subependimarios, túberes y líneas de migración radial en la sustancia blanca. Aproximadamente un 10-20% de los afectados presentará un crecimiento progresivo de un nódulo subependimario hasta un tamaño superior a 10 mm, lesión que constituye

un astrocitoma subependimario de células gigantes (9).

Las características de las lesiones típicas de la ET en sistema nervioso central son:

1. Túberes corticales: se trata de displasias del córtex cerebral que suelen ser múltiples y pueden localizarse en cualquier zona cortical o subcortical. Suelen mantenerse estables a lo largo de la vida del paciente, aunque pueden calcificarse o sufrir degeneración quística. Rara vez malignizan, se asocian a alteraciones en la sustancia blanca, epilepsia, alteraciones del comportamiento y deterioro cognitivo. Pueden ser únicos o múltiples y su sitio habitual de aparición es en los lóbulos frontales (90%), seguido de los lóbulos parietales, occipitales y temporales (9,11,15).

En un 25% de los casos pueden afectar también a cerebelo, siempre en pacientes que también tienen afectación supratentorial y suelen calcificar de forma más intensa y precoz que los cerebrales. Es muy raro que afecten al tronco cerebral o a la médula espinal (9).

También se ha observado que los pacientes que presentan mayor número de túberes sufren un mayor grado de discapacidad intelectual. Se ha sugerido que los trastornos del espectro autista pueden ser más frecuentes en pacientes con más carga de túberes en los lóbulos temporales o con su presencia en cerebelo. Muchos túberes se asocian con alteraciones de la sustancia blanca subyacente denominadas líneas de migración radial y que frecuentemente

comunican un nódulo subependimario con uno o varios túberes, reflejando el tejido displásico desde su origen en progenitores ventriculares en su camino hacia el córtex (9).

2. Nódulos subependimarios

Característicamente abomban en la pared de los ventrículos laterales. Pueden ser nódulos individualizados o bien agruparse hasta formar conglomerados. Aunque pueden darse en cualquier lugar de la superficie de los ventrículos, son bilaterales en el 95%, suelen agruparse en la región del surco caudotalámico, cerca del agujero de Monro (9,11).

En general, los nódulos subependimarios crecen muy lentamente durante la infancia y tienen tendencia a calcificar durante los primeros meses o años de vida. En el 10-20% de los casos crecen y se transforman en astrocitomas subependimarios de células gigantes (9).

3. Astrocitoma subependimario de células gigantes (SEGA)

Se presenta hasta en el 10-20% de los casos. Aparece durante la infancia con un pico de incidencia en los últimos años de la infancia y la adolescencia, mientras que su aparición después de los 20 años de edad es muy poco frecuente. Suele localizarse junto a la cabeza del núcleo caudado e incluso provocan hidrocefalia por obstrucción del flujo de LCR a través del foramen de Monro en el 10% de los pacientes. El astrocitoma subependimario de células gigantes se presenta como una lesión cerebral de un diámetro mayor a 10 mm, en la que se

demuestra crecimiento entre 2 pruebas de imagen (9,11).

4. Quistes aracnoideos

Son una manifestación reconocida recientemente y aparecen aproximadamente en un 5% de los casos, pudiendo aparecer incluso en pacientes sin túberes o nódulos subependimarios. Suelen ser asintomáticos. El genotipo de mayor riesgo para presentar esta manifestación es el síndrome de genes contiguos TSC2-PKD (19).

Se estima que cerca del 70 - 90% de los pacientes afectados por ET padecerá epilepsia, que suele ser de difícil tratamiento y es frecuentemente refractaria. En la mayoría de los casos, las crisis empezarán en el primer año de vida, en forma de espasmos infantiles (hipsarritmias de West). Las crisis más frecuentes son focales pero pueden ser de otro tipo, como generalizadas, atónicas, mioclónicas o espasmos epilépticos. Las crisis pueden aparecer a cualquier edad, incluso en la edad adulta (5,9).

Por otro lado, los espasmos infantiles, las descargas epileptiformes en lóbulo temporal y el inicio precoz de las crisis también se ha relacionado con la presencia de trastorno del espectro autista.

Todo ello sugiere que un tratamiento precoz de las crisis es de gran importancia para reducir las secuelas cognitivas. Algunos autores sugieren que iniciar el tratamiento antiepiléptico al inicio de las alteraciones electroencefalográficas, antes de que aparezcan las crisis, podría reducir la severidad de la epilepsia y el riesgo de discapacidad cognitiva (9). La prevalencia de discapacidad intelectual en ET se estima entre 50-80% y

muchos individuos con un nivel de inteligencia en rango normal pueden presentar trastornos de aprendizaje, de lenguaje y del sistema ejecutivo, siendo más frecuente el déficit de atención e hiperactividad (9).

El trastorno de espectro autista y otros trastornos psiquiátricos, como la depresión, los trastornos de comportamiento y la autoagresión son frecuentes.

La prevalencia de los trastornos de ansiedad es de 28-48% y se ha descrito un mayor riesgo de sufrir trastornos relacionados con el estrés, por ejemplo, trastorno de estrés post-traumático (9).

Los trastornos del sueño también pueden ser un problema en niños y en adultos con ET.

La disrupción del sueño se asocia con mayores problemas de comportamiento y mayor estrés parental. Un estudio polisomnográfico en niños con ET mostró varias alteraciones del sueño, principalmente una disminución de la eficiencia y del tiempo total de sueño, así como del porcentaje de sueño REM (por sus siglas en inglés, Rapid Eyes Movement) (9).

V. MANIFESTACIONES CARDÍACAS

El rabdomioma cardíaco se manifiesta en 50-70% de los casos, es un tumor benigno que rara vez es observado en pacientes no vinculados con el ET, usualmente no ocasionan problemas médicos severos. Su localización habitual es en los ventrículos, pueden provocar arritmias cardíacas incluyendo las arritmias atriales y ventriculares e insuficiencia cardíaca.

Aparecen durante la vida fetal por lo que suele hallarse presente ya en el nacimiento, por esto es una de las

primeras manifestaciones del ET. Si se detectan un rabdomioma cardíaco de manera prenatal, ya sea por ecocardiograma o Resonancia Magnética Nuclear (RMN), se asocia con un riesgo del 75-80% de estar afecto un ET, el cual es aún mayor si los rabdomiomas son múltiples (9,11,16).

En los lactantes afectados de ET los rabdomiomas tienden a involucionar durante los primeros meses de vida, se mantienen estables a lo largo del resto de la edad pediátrica, aunque pueden mostrar un leve crecimiento de nuevo en la adolescencia. A veces interfieren en la función valvular o provocan obstrucción de los tractos de salida. Se han descrito también arritmias, principalmente taquicardia paroxística supraventricular (síndrome de Wolff – Parkinson – White (WPW)). Por ello se recomienda un seguimiento mediante electrocardiograma (ECG) periódico (cada 3-5 años) durante toda la vida, incluso después de haber demostrado la involución de los rabdomiomas (5,9). También se han identificado lesiones lipomatosas cardíacas, el cual es un hallazgo frecuente en pacientes con ET, detectándose en aproximadamente 1/3 de los pacientes a los que se les había practicado Tomografía Computarizada (TC) torácica y son asintomáticas.

VI. MANIFESTACIONES RENALES

Las afecciones renales se observan en 50% al 80% de los pacientes, son consideradas como la segunda causa de mortalidad en el ET, usualmente se manifiestan con angiomiolipomas, quistes renales, oncocitomas y carcinomas (9,11)

1. Angiomiolipoma: es la lesión tumoral renal más frecuente. Aparece a lo largo de la infancia hasta llegar a afectar al 80% de los niños mayores o adultos. La complicación más frecuente de los angiomiolipomas es ET la hemorragia, que es más frecuente cuando una lesión supera los 4 cm de diámetro. El dolor también puede ser un síntoma importante. Cuando alcanzan gran tamaño pueden causar además problemas urológicos por desplazamiento o compresión de la vía urinaria. Los angiomiolipomas están compuestos de vasos, músculo liso y grasa, y no se encuentran únicamente en el riñón, sino que pueden afectar a cualquier órgano, con mayor frecuencia el hígado (9,11,12).

2. Quistes: son la segunda lesión renal en orden de frecuencia. Presentes en el 17% de los pacientes en edad pediátrica y en un 47% de los adultos. A menudo son múltiples y bilaterales. Se ha descrito su involución espontánea (9).

3. Enfermedad poliquística renal: se presenta en menos del 5% de los casos. Se debe a delecciones del cromosoma 16 que afectan simultáneamente a los genes contiguos TSC2 -causante del ET- y PKD1 causante de la enfermedad poliquística renal autosómico dominante, mencionado previamente. Los afectados desarrollan una nefropatía mucho más grave y precoz que puede cursar con hipertensión arterial refractaria al tratamiento e insuficiencia renal progresiva, conduciendo al

trasplante renal en las fases avanzadas de la enfermedad (9,17).

4. Angiomiolipomas malignos (epitelioides): la malignización de un angiomiolipoma es muy rara, pero es más frecuente en los pacientes afectados de ET que en individuos con angiomiolipomas esporádicos (9).

5. Carcinoma de células renales (CCR): la incidencia de CCR en los pacientes con ET es la misma que en la población general, es decir representa el 1 – 3% de todas las enfermedades malignas. La diferencia reside en que en los pacientes con ET el tumor se presenta a una edad media de 28 años, 25 años antes que la población general. Otro hallazgo inusual en el CCR asociado a ET es su heterogeneidad histológica. Se han descrito los subtipos de células claras, papilar, cromóforo y oncocitomas. Es un tumor de crecimiento lento y también es lenta la aparición de metástasis. El diagnóstico diferencial entre un angiomiolipoma que crece y un carcinoma de células renales es importante. Normalmente el alto contenido en grasa del angiomiolipoma permitirá distinguirlos con facilidad mediante ecografía, TC o, preferiblemente resonancia magnética. La punción percutánea con aguja permitirá distinguir los casos difíciles utilizando el anticuerpo monoclonal HMB-45 (4,9).

VII. LESIONES PULMONARES

1. Linfangioleiomiomatosis (LAM): es la complicación pulmonar más

frecuente. Como media aparece a los 33 años aunque puede presentarse ya en la adolescencia. Es mucho más frecuente en mujeres (hasta al 80% de las pacientes presenta alteración en la TC pulmonar a los 40 años), aunque puede aparecer de forma muy rara en varones. Inicialmente suele manifestarse con disnea y tos, aunque también puede producir disnea, hemoptisis, cor pulmonale, dolor torácico, neumotórax o quilotórax. Puede evolucionar hacia la insuficiencia respiratoria en la tercera o cuarta década de la vida, haciendo necesario un trasplante pulmonar en algunos casos (4,9,14).

El parénquima pulmonar normal queda sustituido por incontables quistes. Histológicamente se observa proliferación de células fusiformes de músculo liso densamente empaquetadas. La LAM también puede afectar a mujeres sin ET, lo que se conoce como LAM esporádica, cuyo origen consiste en 2 mutaciones somáticas en TSC2. Un tercio de las pacientes con LAM esporádica tienen también angiomiolipomas renales. Las células de las lesiones renales presentan la misma mutación que las células de la lesión pulmonar mientras que el resto de las células del organismo no la presentan, lo que ha llevado a la hipótesis de un mecanismo de metastatización benigna como base fisiopatológica de la LAM. Es importante saber que la LAM puede exacerbarse durante la gestación, por lo que se aconseja un control muy estrecho de la función pulmonar durante el embarazo e incluso puede

desaconsejarse éste, por el mayor riesgo de complicaciones como insuficiencia pulmonar, neumotórax y mayor frecuencia de parto prematuro (9).

2. **Hiperplasia neumocitaria micronodular multifocal:** menos frecuente que la LAM. Suele ser asintomática. Misma incidencia en hombres y en mujeres. Consiste en una proliferación de los neumocitos tipo II sin proliferación de fibras de músculo liso. Se manifiesta como densidades nodulares en las TC de pulmón (9).
3. **Tumor pulmonar de células claras:** al igual que la LAM, se considera una forma de PEComa (tumoración benigna de células epitelioides perivasculares) y que frecuentemente acompaña a pacientes que ya presentan LAM (9).

VIII. OTRAS MANIFESTACIONES

1. **Afectación del sistema endocrino:** los angiomiolipomas adrenales pueden ocurrir en una cuarta parte de los pacientes, aunque raramente producen hemorragia u otra clínica. También se han descrito hamartomas en pituitaria, páncreas, gónadas y tiroides, aunque sin causar disfunción endocrina. Se consideran un criterio menor bajo la categoría de hamartomas no renales. Los tumores pancreáticos neuroendocrinos parecen ser más frecuentes en la ET, aunque no son considerados un criterio diagnóstico por el momento (9).

2. Manifestaciones

gastrointestinales: son manifestaciones raras, se han descrito angiomiolipomas hepáticos en el 10-25% de los pacientes y se consideran un criterio diagnóstico mayor (como angioliomas (2 o más) en cualquier órgano). Los pólipos rectales han sido eliminados recientemente como criterio menor de la ET por su falta de especificidad (9,14).

3. Aneurismas: son manifestaciones raras, pero potencialmente mortal. Se han descrito tanto en circulación intracraneal, donde afectan principalmente a la carótida interna, y también a nivel tóraco-abdominal, afectando principalmente a aorta abdominal o arterias renales (9).

4. Lesiones óseas: se observan lesiones quísticas en falanges, metacarpo y metatarso, lesiones osteoescleróticas en columna, pelvis y cráneo, formación de nuevo hueso perióstico, osteoartropatía hipertrófica, gigantismos monomiélicos, etc.

Los quistes óseos, han sido considerados durante mucho tiempo como un criterio menor de diagnóstico hasta que en el último consenso de 2012 se decidió eliminarlos como elemento diagnóstico; debido a su inespecificidad y al hecho de que raramente se realizan radiografías de las extremidades en estos pacientes, ya que dichas lesiones suelen ser asintomáticas. A pesar de que las lesiones óseas no se consideran un criterio diagnóstico, las lesiones escleróticas óseas, frecuentemente detectadas en

raquis al realizar TC pulmonar o RMN abdominal, son muy frecuentes en ET y suelen ser asintomáticas. Es importante conocerlas ya que pueden confundirse con metástasis osteoblásticas. También se ha descrito de forma rara la afectación ósea en forma de displasia fibrosa (9,18).

5. Cordoma: es un tumor raro que parece ser ligeramente más frecuente en ET. Los cordomas asociados a ET presentan una serie de peculiaridades respecto a los cordomas esporádicos, como aparecer mucho más precozmente, afectar con mayor frecuencia al sacro y un mayor índice de supervivencia tras el tratamiento (9).

DIAGNÓSTICO

Actualmente, existen varios criterios diagnósticos para ET, los que rigen actualmente son del Grupo Internacional de Esclerosis Tuberosa actualizado en el 2012, con estos criterios se puede clasificar de la siguiente manera. Ver **TABLA 1:**

- diagnóstico definitivo: dos criterios mayores o uno mayor con ≥ 2 menores.
- diagnóstico posible con un criterio mayor o ≥ 2 menores.

Para poder definir o establecer algunos de estos criterios se ameritan estudios específicos que bien dependerán de la edad del individuo; en la **TABLA 2**, se demuestra algunas evaluaciones Recomendadas para el estudio de paciente con sospecha de ET. La consejería genética en los casos de herederos por ET se hace explicando

TABLA 1. Criterios diagnósticos para la esclerosis tuberosa.

A) GENÉTICOS

La identificación de una mutación patogénica en TSC1 o TSC2 para realizar el diagnóstico definitivo. Del 10 al 25% de los pacientes no tienen mutación identificada en los genes TSC1 o TSC2 y esto no excluye el diagnóstico, por lo que se deben emplear los criterios clínicos.

B) CLÍNICOS

CRITERIOS MAYORES	CRITERIOS MENORES
<ol style="list-style-type: none"> 1. Angiofibromas faciales (≥ 3) o placas en la frente 2. Máculas no traumáticas hipomelánicas (≥ 3 al menos de 5 mm de diámetro) 3. Fibromas ungueales o periungueales no traumáticos (≥ 2) 4. Parche lijoso o placas de Chagrín (nevus de tejido conectivo) 5. Múltiples hamartomas nodulares retinianos 6. Tuberomas o displasias corticales (incluye líneas de migración radial de sustancia blanca cerebral) 7. Nódulos subependimarios 8. Astrocitoma subependimario de células gigantes 9. Rabdomioma cardíaco, único o múltiples 10. Linfangiomatosis pulmonar * 11. Angiomiolipoma (≥ 2) * 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Pozos o Pits distribuidos al azar en el esmalte dental (>3) 2. Fibromas orales (≥ 2) 3. Hamartoma no renal (confirmación histológica) 4. Placa acrómica retiniana 5. Lesiones cutáneas en confeti 6. Quistes renales múltiples (confirmación histológica)

*Una combinación de estos dos criterios mayores sin otros hallazgos no cumplen con el criterio de diagnóstico definitivo.
Fuente. Hallazgos clínicos y epidemiológicos en la neurofibromatosis tipo 1 y el complejo esclerosis tuberosa en una serie de pacientes pediátricos (2).

TABLA 2. Evaluaciones recomendadas para el estudio de pacientes con sospecha de esclerosis tuberosa

- Ecocardiografía en niños menores de 5 años como parte del diagnóstico.
- Electrocardiograma como una investigación de referencia para excluir defectos de la conducción cardíaca y arritmias.
- Ecografía renal en el momento del diagnóstico para la detección de enfermedad renal poliquística asociada con deleciones de genes contiguos de los genes TSC2 y PKD2.
- Seguimiento ecográfico renal a los 5, 8, 12 y 16 años, según corresponda.
- Electroencefalograma para la evaluación de las convulsiones.
- RMN craneal a la edad de 2 años o más, si aún no se ha realizado como parte del estudio de diagnóstico
- Genotipo

Fuente. The Tuberous Sclerosis 2000 Study: presentation, initial assessments and implications for diagnosis and management (13)

que tienen un 50% de probabilidad de tener hijos con la enfermedad y que no es posible predecir cual será el grado de expresión del fenotipo, este puede ser desde leve con solo hallazgos en

piel hasta severo con discapacidad intelectual, convulsiones de difícil manejo, tumores en sistema nervioso central, corazón, riñones o hígado (1). El diagnóstico molecular tiene



limitaciones ocasionadas por el tamaño de los genes, la heterogeneidad mutacional y el fenómeno de mosaicismo somático. Existen diferentes técnicas para la realización de estas pruebas, una de ellas es la secuenciación del gen TSC2 permite detectar mutaciones en el 60 - 70% de los casos esporádicos y en el 50% de los familiares, mientras que en el gen TSC1 se detectan mutaciones en el 15% y 30%, de los casos esporádicos y familiares (8).

La secuenciación no permite detectar deleciones grandes o rearrreglos, eventos que son más frecuentes en el gen TSC2. Siempre que se realiza esta técnica, existe la posibilidad de encontrar cambios que no representan un daño en la función de los productos protéicos, variaciones que tienen un significado clínico desconocido y demandan la realización de estudios en los padres o en familiares afectados (8).

Técnicas como el MLP (Multi-Layer Protocol), el FISH (Fluorescence in situ hybridization), o el Southern Blot se emplean cuando el análisis por secuenciación es negativo, lo que permite identificar mutaciones en el 0,5% al 5% de los casos. Por el fenómeno de mosaicismo, ante la ausencia de resultados positivos en los estudios moleculares, es recomendable realizar los análisis en tejidos diferentes a la sangre, incluyendo los tumores, la saliva, la piel y los folículos pilosos (8).

Los padres de un paciente con diagnóstico de ET, deben ser evaluados clínicamente en busca de signos que sugieran el diagnóstico. La búsqueda de máculas hipocrómicas debe incluir en lo posible, la lámpara de Wood. Si uno de los padres está afectado, el riesgo de recurrencia del

ET en la descendencia es del 50%, sin embargo, si no hay evidencia clínica de enfermedad en los progenitores, no es posible descartar el fenómeno de mosaicismo, motivo por el que es importante realizar los análisis moleculares en sangre; en ausencia de mutaciones, en los elementos formes de la sangre, el riesgo de recurrencia es del 1% a 2% (8,18).

TRATAMIENTO

• TRATAMIENTO CON INHIBIDORES DE LA VÍA MTOR

Puesto que las células patológicas en los pacientes con ET presentan una activación patológica de la vía mTOR, los inhibidores de mTOR, como sirolimus (rapamicina) y everolimus, tiene un efecto poderoso como antiproliferativo e inmunosupresor, por lo que se están utilizando como tratamiento de algunas anomalías asociadas a ET (9).

La utilidad de estos fármacos modificadores ya está reconocida para el tratamiento del astrocitoma subependimario de células gigantes y de los angiomiolipomas renales. También parece que pueden ser útiles en el manejo de otras manifestaciones de la enfermedad, ya que se ha visto en modelo de ratones que mejoran la mielinización, la arquitectura citopatológica y reestablece la función sináptica, por lo que se cree que ayuda a prevenir la epilepsia, el trastorno del espectro autista, déficit en el aprendizaje, epilepsia, la linfangioleiomiomatosis, los angiofibromas, o los rabiomiomas cardíacos sintomáticos, aunque se precisan más estudios para generalizar su uso clínico en estas indicaciones(4,9).

En estudios realizados con rapamicina,

se ha observado que tiene actividad sobre los receptores intracelulares FKBP12, disminuye la producción del VEGF, lo que es benéfico para tumores vasculares por sus efectos antiangiogénicos. Raktys, demostró que la administración tópica de rapamicina es efectiva para tumores relacionados con esclerosis tuberosa en modelos animales, lo cual pudiera ser efectivo en manejo de angiofibromas faciales (19).

En caso de recibir tratamiento con inhibidores de mTOR, dado que producen inmunosupresión, y por tanto, más riesgo de infecciones, es necesario seguir un correcto calendario vacunal, el cual incluye vacunación anual contra la gripe. En el caso de que se deba administrar una vacuna de virus atenuados, es aconsejable la interrupción del tratamiento con un inhibidor de mTOR 2 semanas antes de realizar la vacunación, que podrá reanudarse 2 semanas después (9).

• TRATAMIENTOS ESPECÍFICOS SEGÚN LA ESPECIALIDAD

I. NEUROLOGÍA Y PSQUIATRÍA

1. Astrocitoma subependimario de células gigantes: la resección quirúrgica está indicada para tumores sintomáticos de forma aguda y una derivación ventriculo-peritoneal puede ser necesaria en estos casos. En caso de tumor asintomático en crecimiento, tanto la resección quirúrgica como el uso de inhibidores de mTOR son adecuadas y la decisión de la opción más adecuada se realizará en cada caso individualmente (9).

2. Tratamiento de la epilepsia: el mejor tratamiento inicial en el paciente es la terapia con medicamentos anticonvulsivantes y dieta cetogénica. Se ha observado que la vigabatrina, es un inhibidor de la transaminasa del ácido g-aminobutirico, es el anticonvulsivante de elección en estos pacientes con ET. Si el tratamiento anticonvulsivante y la dieta cetogénica no son efectivas, la intervención neuroquirúrgica se puede considerar, realizando un EEG para localizar el foco epileptógeno para localizar la lesión cortical. La resección del foco epileptogeno en estos pacientes, elimina las crisis convulsivas en un 25 al 69 % (17,19). En el estudio realizado en el Hospital Nacional de Niños (HNN) en Costa Rica, dentro de las combinaciones que lograron una mayor reducción de las crisis en un mayor número de pacientes, se encontraron con frecuencia la vigabatrina y la carbamacepina.

La carbamacepina es un fármaco muy útil en crisis de inicio parcial, como suelen ser las crisis en la ET, lo que justificaría este hallazgo (3).

En varios estudios han demostrado que la hormona adrenocorticotropa y los esteroides son tratamientos efectivos en los espasmos infantiles, y se pueden utilizar como terapias complementarias (3). Con relación a los fármacos inhibidores de la vía mTOR se mantiene a la espera de que haya mayor evidencia que permita incluirlos como tratamiento habitual de la epilepsia en ET, sin embargo, se podría tomar en consideración en casos de epilepsias refractarias.

Varios experimentos europeos en

TABLA 3. Recomendaciones para el manejo clínico de la epilepsia de ET, Consenso Europeo

<p>Tratamiento de los espasmos infantiles</p> <p>1ª línea: la vigabatrina sigue siendo la primera línea de tratamiento en espasmos infantiles, a la mínima dosis efectiva y durante el menor tiempo posible para minimizar el riesgo de toxicidad retiniana. También puede ser de elección en el caso de crisis focales en el primer año de vida.</p> <ul style="list-style-type: none"> • 2ª línea: corticosteroides o ACTH en caso de hipsarritmia. Si no hay hipsarritmia pero se observan alteraciones focales/multifocales puede utilizarse topiramato. • 3ª línea: <ol style="list-style-type: none"> 1. Dieta cetogénica, otros fármacos antiepilépticos. 2. Cirugía: debe ser considerada de forma temprana ante una epilepsia fármaco-resistente ya que un foco de displasia puede manifestarse en forma de espasmos infantiles
<p>Tratamiento de las crisis focales</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1ª línea: vigabatrina en menores de un año y otros fármacos que potencien la acción inhibitoria del GABA (por ejemplo: carbamacepina, topiramato) después del año de vida. • 2ª línea: cirugía (el éxito depende de la precisa localización del foco epiléptico). • 3ª línea: <ol style="list-style-type: none"> 1. Dieta cetógena. 2. Estimulación del nervio vago: muy raramente consigue dejar libre de crisis pero se ha descrito una disminución significativa en el número de crisis. <p>Cirugía: está indicada de forma precoz en epilepsia refractaria, si se identifica claramente la lesión causante de las crisis. Dado que lesiones focales pueden dar lugar a crisis bilaterales y espasmos infantiles, puede considerarse cirugía en estos casos. La cirugía está contraindicada en caso de múltiples tipos de crisis, pero debe ser considerada si hay un tipo predominante de crisis que altera de forma importante la calidad de vida.</p>
<p>Fuente. Complejo esclerosis tuberosa (9).</p>

ET publicaron en consenso unas recomendaciones para el manejo clínico de la epilepsia en ET, ver **TABLA 3.**

3. Tratamiento de las manifestaciones psiquiátricas: deberán tratarse según indicación clínica. Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina han mostrado su utilidad como antidepresivos y en los trastornos por ansiedad, incluyendo el estrés post-traumático, que pueden presentar estos pacientes (9).

II. CARDIOLOGÍA

Los rabiomiomas cardíacos suelen ser asintomáticos, pero si son grandes u obstruyen un orificio cardíaco pueden ocasionar insuficiencia cardíaca. Dado que la tendencia natural es hacia la involución, la insuficiencia cardíaca es

más frecuente en los recién nacidos y lactantes de corta edad. Se ha descrito crecimiento de rabiomiomas cardíacos al iniciar tratamiento con ACTH en lactantes con espasmos infantiles. Las arritmias cardíacas son menos frecuentes, pero deben buscarse mediante ECG. Se ha descrito la aparición de bloqueo auriculoventricular al iniciar tratamiento médico de la epilepsia con carbamazepina, por lo que es recomendable un control ECG estricto en caso de uso de este fármaco (9).

III. NEFROLOGÍA

Las lesiones renales benignas como quistes o angiomiolipomas no requieren ningún tratamiento. En caso de duda en la distinción entre lesión benigna o maligna o bien en caso de crecimiento importante que implique riesgo de complicaciones puede estar indicada la

extirpación de la lesión. La embolización arterial percutánea seguida de corticoides es la técnica de elección para el angiomiolipoma que se presenta como sangrado (9).

En caso de angiomiolipomas asintomáticos en crecimiento (>3 cm), la terapia de 1ª línea es la administración de un inhibidor de mTOR.

Como terapia de segunda línea se consideran otras técnicas como la embolización selectiva o la resección con máxima conservación de parénquima renal, que son terapias aceptables en caso de angiomiolipoma asintomático en crecimiento para evitar el riesgo de sangrado. La asociación de enfermedad poliquística renal puede provocar hipertensión arterial e insuficiencia renal que pueden llevar a la necesidad de diálisis o incluso de trasplante renal. No se ha observado la reaparición de las lesiones en el riñón trasplantado (9).

IV. NEUMOLOGÍA

Los inhibidores de mTOR pueden usarse para el tratamiento de pacientes con linfangioleiomiomatosis moderada-severa o rápida progresión. La enfermedad grave puede requerir trasplante pulmonar (9).

V. CUTÁNEAS Y ORALES

Los angiofibromas faciales pueden extirparse o mejorar notablemente con tratamiento con láser. El láser de argón o los pulsed dye lasers son preferibles para las lesiones muy vascularizadas, las fibróticas se tratan preferentemente con láser de CO₂. También pueden tratarse con inhibidores de mTOR tópicos. Los fibromas orales pueden requerir resección. Debido a que un estudio muy reciente demuestra que un gran número de mutaciones somáticas en los angiofibromas faciales son inducidas por los rayos ultravioleta, es recomendable limitar la exposición a la radiación solar (9)

REFERENCIAS

1. Arango J, Delgado J, Saldarriaga W. Esclerosis tuberosa, diagnóstico fetal y materno. Revista chilena de obstetricia y ginecología. 2015 Dec;80(6):475-480. <https://doi.org/10.4067/s0717-75262015000600007>
2. Cammarata-Scalisi F, Stock F, Velazco N, Da Silva G, Lacruz-Rengel MA, Avendaño A. Hallazgos clínicos y epidemiológicos en la neurofibromatosis tipo 1 y el complejo esclerosis tuberosa en una serie de pacientes pediátricos. Boletín Médico del Hospital Infantil de México. 2019 01 29;75(5).<https://doi.org/10.24875/bmhim.m18000035>
3. Ulate-Campos A, Benavides-Lara A, Hernández L. Caracterización de la población pediátrica costarricense con esclerosis tuberosa y descripción del comportamiento de la epilepsia asociada. . Revista de neurología. 2013 Diciembre 1;57(11):489-494. Disponible en:http://inciensa.sa.cr/actualidad/hisotico_noticias/Caracterizacion_poblacion_pediatica_con_esclerosis_tuberosa.aspx
4. Cammarata-Scalisi, F, Lacruz-Rengel, MA, Stock, F, Vidales, C, Callea, M. ASPECTOS CLÍNICOS Y GENÉTICOS DEL COMPLEJO ESCLEROSIS TUBEROSA. Archivos Venezolanos de Puericultura y Pediatría [Internet]. 2017;80(1):27-33. Recuperado de: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=367951839007>

5. Sánchez-Meza E, Ancer-Arellano J, Villarreal-Villarreal CD, Cárdenas-de la Garza JA y col. Características clínicas y epidemiológicas de esclerosis tuberosa en un centro de referencia dermatológico del noreste de México. *Dermatol Rev Mex*. 2018 noviembre -diciembre;62(6):475-485. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/derrevmex/rmd-2018/rmd186d.pdf>
6. Crino PB, Nathanson KL, Henske EP. The Tuberous Sclerosis Complex. *New England Journal of Medicine*. 2006 09 28;355(13):1345-1356. <https://doi.org/10.1056/nejmra055323>
7. Maita F, Mamani C, Morales L, Arnés R, Sánchez K, Galvarro S. Complejo esclerosis tuberosa: diagnóstico, manejo pre y posnatal: reporte de un caso clínico. *Gac Med Bol*. 2017 Enero - junio;40(1):41-45. Disponible en: <http://www.scielo.org.bo/pdf/gmb/v40n1/v40n1a9.pdf>
8. Medina-Malo C, Carreño O, Vélez A, Lizcano LA, Darío Ortiz L, Becerra H, Cardona AF. Complejo esclerosis tuberosa. *Acta Neurol Colomb*. 2012 Marzo;28(1):11-23. Disponible en: <http://www.actasdermo.org/es-esclerosis-tuberosa-enfermedad-pringle-bourneville-articulo-13026854>
9. Boronat S, Sábado C, Vendrell T. Complejo esclerosis tuberosa. Grupo de trabajo sobre cáncer en síndromes genéticos polimalformativos. 2015 Julio. 1-34. Disponible en: https://www.orpha.net/data/patho/Cpg/es/ComplejoEsclerosisTuberosa_ES-es_CPG_ORPHA805.pdf
10. Escariz L, Mederos K, Chávez V, Segers D, Andrade M. Esclerosis Tuberosa: a propósito de un caso. *Revista San Gregorio*. 2018 Noviembre;1(24):44-49. Disponible en: <http://revista.sangregorio.edu.ec/index.php/REVISTASANGREGORIO/article/view/724>
11. Núñez E, Bonilla Y, Varela D. Actualización de métodos diagnósticos en el Complejo de Esclerosis Tuberosa. *Revista Mexicana de Neurociencia*. 2016 Julio - agosto;17(4):86-95. Disponible en: <http://revmexneuroci.com/wp-content/uploads/2016/10/RevMexNeu-No-4-Jul-Ago-2016-86-95-R.pdf>
12. Monteiro T, Garrido C, Pina S, Chorão R, Carrilho I, Figueiroa S, Santos M, Temudo T. Esclerosis tuberosa: caracterización clínica e intento de correlación fenotipo/genotipo. *Anales de Pediatría*. 2014 Nov;81(5):289-296. <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2014.03.022>
13. Weisenfeld NI, Peters JM, Tsai PT, Prabhu SP, Dies KA, Sahin M, Warfield SK. A Magnetic Resonance Imaging Study of Cerebellar Volume in Tuberous Sclerosis Complex. *Pediatric Neurology*. 2013 02;48(2):105-110. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2012.10.011>
14. Rubilar C, Lopez F, Troncoso M, Barrios A, Herrera L. Estudio clínico genético en pacientes con complejo de esclerosis tuberosa. *Rev Chil Ped*. 2017;88(01): 41-49. Disponible en: <http://www.revistachilenadepediatria.cl/index.php/rchped/article/view/213>
15. Vanegas C, Bustos C. Complejo de esclerosis tuberosa de diagnóstico tardío. *Revista Argentina de Radiología / Argentinian Journal of Radiology*. 2018 03 23;82(03):131-133. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1639380>
16. Fernández Concepción Otman, Gómez García Ariel, Sardiñaz Hernández Norberto. Esclerosis Tuberosa. Revisión. *Rev Cubana Pediatr [Internet]*. 1999 Sep; 71(3): 160-167. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75311999000300006&lng=es
17. Osborne JP, Merrifield J, O'Callaghan FJK. Tuberous sclerosis--what's new?. *Archives of Disease in Childhood*. 2008 09 01;93(9):728-731. <https://doi.org/10.1136/adc.2006.094938>
18. Ruiz Villaverde R, Blasco Melguizo J, Cruz Martín Sánchez M, Naranjo Sintés R. Esclerosis tuberosa. Enfermedad de Pringle Bourneville. *Actas Dermo-Sifiliográficas*. 2002 Oct;93(1-2):1-7. [https://doi.org/10.1016/s0001-7310\(02\)79162-x](https://doi.org/10.1016/s0001-7310(02)79162-x)

Retinopatía del prematuro

Retinopathy of prematurity



¹Dr. Federico Cortés Bejarano

Hospital La California, San José, Costa Rica
fe_co_07@hotmail.com

 <https://orcid.org/0000-0001-8116-0900>

²Dra. Estefany Isabel Cortés Morales

Arvesalud consultorios limitada y Consultorio Médico El Llano Clínica, José,
Costa Rica

stef1794@hotmail.com

 <https://orcid.org/0000-0002-6304-0240>

³Dra. Daniela Duarte Núñez

Investigadora independiente, Heredia, Costa Rica

 danielad0593@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0001-6329-9669>

⁴Dra. Jazmín Victoria Quesada Campos

Hospital La California, San José, Costa Rica

jazmin-qc@hotmail.com

 <https://orcid.org/0000-0002-4211-6437>

¹Médico general, graduado de la Universidad de Ciencias Médicas (UCIMED), médico en Hospital La California, San José, Costa Rica. Código médico: 15305
fe_co_07@hotmail.com

²Médico general, graduada de la Universidad de Ciencias Médicas (UCIMED), médico en Arvesalud consultorios limitada y Consultorio Médico El Llano, San José, Costa Rica. Código médico: 15245
stef1794@hotmail.com

³Médico general, graduada de la Universidad de Ciencias Médicas (UCIMED), médico investigadora independiente, Heredia, Costa Rica. Código médico: 15234
danielad0593@gmail.com

⁴Médico general, graduada de la Universidad de Ciencias Médicas (UCIMED), médico en Hospital La California, San José, Costa Rica. Código médico: 15340
jazmin-qc@hotmail.com

RECIBIDO

28/1/2019

CORREGIDO

8/2/2019

ACEPTADO

24/2/2019

RESUMEN

La retinopatía del prematuro sigue siendo la principal causa de ceguera infantil que afecta principalmente a los bebés prematuros y de bajo peso al nacer. La prevención del parto prematuro es la estrategia más efectiva para reducir la incidencia de retinopatía del prematuro. La identificación y el tratamiento oportunos son esenciales para prevenir la pérdida innecesaria de la visión causada por retinopatía del prematuro. Se ha asociado con múltiples factores de riesgo entre los principales el bajo peso al nacer, edad gestacional y utilización de oxígeno suplementario, entre otros. Su cuadro clínico se caracteriza por una membrana retrolental que origina leucocoria y eventualmente sin tratamiento con complicaciones potenciales como glaucoma, catarata, miopía y ceguera, siendo esta última la más grave. El estándar de tratamiento actual sigue siendo la terapia ablativa a través de la fotocoagulación con láser de la retina isquémica avascular periférica y actualmente se están realizando estudios con anti VEGF los cuales han demostrado beneficios significativos, sin embargo aún no han sido aprobado por la FDA para su utilización clínica.

PALABRAS CLAVES: retinopatía del prematuro; recién nacido prematuro; recién nacido de bajo peso; ceguera; agudeza visual.

ABSTRACT

Retinopathy of prematurity continues to be the leading cause of childhood blindness that primarily affects premature and low birth weight babies. The prevention of preterm birth is the most effective strategy to reduce the incidence of retinopathy of prematurity. Timely identification and treatment are essential to prevent the unnecessary loss of vision caused by retinopathy of prematurity. It has been associated with multiple risk factors among the main low birth weight, gestational age and use of supplemental oxygen, among others. Its clinical picture is characterized by a retrolental membrane that causes leukocoria and eventually without treatment with potential complications such as glaucoma, cataract, myopia and blindness, the latter being the most serious. The current standard of treatment continues to be ablative therapy through laser photocoagulation of the peripheral avascular ischemic retina and studies are currently being conducted with anti VEGF which have shown significant benefits, however, they have not yet been approved by the FDA for its clinical use.

KEYWORDS: retinopathy of prematurity; premature infant; low birthweight infant; blindness; visual acuity.

INTRODUCCIÓN

La retinopatía del prematuro (ROP) es un desorden retiniano vasoproliferativo único para infantes prematuros (1,2). Esta es una compleja enfermedad de la vasculatura retiniana inmadura en neonatos pretérminos (3). La ROP es una vitreoretinopatía proliferativa periférica (4).

No se conocen completamente los factores de riesgo pero los más importantes son ser recién nacido pretérmino e inmadurez retiniana al nacer (3). La mayoría de los casos de la retinopatía del prematuro ocurren en pacientes extremadamente prematuros

(menores de 28 semanas al nacer) y también en infantes con bajo peso al nacer (5,6). Actualmente es la causa principal prevenible de ceguera infantil en Latinoamérica (7).

Los avances en la medicina neonatal han permitido el aumento en la supervivencia en los infantes extremadamente prematuros, en parte debido al uso de oxígeno suplementario en incubadoras cerradas, a la vez aumentando la incidencia del ROP (6,8). La evolución del ROP puede ir desde regresión espontánea hasta formas más graves con pérdida de agudeza visual y ceguera (4,5).

TABLA 1. Historia de la ROP según los factores de riesgo y cuidados neonatales

Años a valorar	Factores de riesgo						
	Prematuridad	Bajo peso al nacer			Oxigenoterapia altas dosis	Otras patologías	Cuidados neonatales
			<1000g	1000-1500g			
1940-1950s	+	+	Mortalidad alta Sin ROP	Sobrevivian ROP +++	++++	+	Pobres
1960-1970s	++	++	Mortalidad moderada ROP+	Sobrevivian ROP ++	++	+	Moderados
1980-2000s	++++	++++	Mortalidad baja ROP+++	Mortalidad muy baja Sin ROP	+	+/-	Excelentes

Fuente: Gilbert C. Retinopathy of prematurity: A global perspective of the epidemics, population of babies at risk and implications for control. Early Human Development.

TABLA 2. ROP como causa de ceguera a nivel mundial, según la región geográfica, niños examinados, problema de salud pública.

Región geográfica	Niños examinados		Problema de salud pública según tasas de mortalidad
	Número >50000 niños examinados	Porcentaje (%) >15000	
Antiguas Economías Socialistas	15000	37.4	Alto riesgo de ceguera por ROP. Cuidados neonatales y tamizaje no siempre adecuado
Latinoamérica y el Caribe	24000	23.4	
Economías Comerciales Establecidas	4500	10	Bajo riesgo de ceguera por ROP. Cuidados neonatales y tamizaje adecuados
China	4000	1.9	Alto riesgo de ceguera por ROP. Cuidados neonatales y tamizaje no siempre adecuado
Otros de Asia y las Islas	3500	1.8	
India	500	0.1	
Medio Oriente creciente	300	0.1	
África subsahariana	200	0	Bajo riesgo de ceguera por ROP. Cuidados neonatales no bien desarrollados

Nota: La información de África Subsahariana muestra que la retinopatía del prematuro afecta solamente niños caucásicos y asiáticos. Como ningún otro país de la región tuvo niños ciegos por ROP, la proporción de la región se ha indicado con 0%.

Fuente: Gilbert C. Retinopathy of prematurity: A global perspective of the epidemics, population of babies at risk and implications for control. Early Human Development.

HISTORIA

La ROP fue descrita por primera vez en USA en 1940 inicialmente como Fibroplasia retrolental por Clifford Stewart, posteriormente Theodore Terry le dio seguimiento al estudio y la

describió como Retinopatía del prematuro en 1946, asociándose tiempo después al uso excesivo del oxígeno (9,10). Se describen 3 epidemias a lo largo de la historia que datan la primera en 1950 asociada a los altos complementos de oxígeno no

monitorizado. La segunda epidemia ocurrió en 1970 en países desarrollados como consecuencia de la alta tasa de supervivencia en bebés extremadamente prematuros. La tercera epidemia se observó en países en vías de desarrollo entre el año 2000 y 2010 como consecuencia de los avances en la reducción de la mortalidad en bebés extremadamente prematuros (11,12). Históricamente en Costa Rica en 1981 se implementaron políticas gubernamentales nacionales que incluyen prevención, detección, tratamiento y tamizaje para ROP financiadas por el estado, a diferencia de otros países de Latinoamérica que adoptaron este programa más tardíamente en el año 2012 (7). Ver **TABLA 1.**

EPIDEMIOLOGIA

Mundialmente cerca del 10% de los nacimientos son pretérminos, aproximadamente antes de la semana 37 de gestación. En infantes con edad gestacional menor de 27 semanas se reporta ROP (cualquier estadio) en un 73% y Retinopatía severa del prematuro se reporta en un 35% (6). Actualmente es la tercera causa de ceguera infantil en Estados Unidos, hasta un 14% (13). En un estudio de Early Treatment for Retinopathy of Premature (ETROP) se reportó una incidencia de ROP de hasta un 65.8% en infantes con peso al nacer <1251 gramos (14). En el 2010, se estimó que a nivel mundial 184.700 bebés prematuros desarrollarían ROP, y de ellos, 20.000 quedarían ciegos o gravemente discapacitados visualmente (13). En total aproximadamente el 90% de los infantes con factores de riesgo para ROP terminan teniendo una regresión y resolución espontánea, y

menos del 10% progresan a una enfermedad grave (3). Ver **TABLA 2.**

PATOGENIA

La angiogenia retiniana inicia durante la semana 16 de gestación desde el tejido mesenquimal, creciendo de forma centrífuga desde el disco óptico hasta alcanzar la ora serrata nasal en torno a las 36 semanas y la ora serrata temporal en torno a las 40 semanas. La ROP resulta por crecimiento anormal de estos vasos retinianos en un infante prematuro debido a una compleja interacción entre el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y el factor de crecimiento similar a la insulina (IGF-I) (1,3). Se han identificado 2 factores angiogénicos que participan en la vascularización de la retina, el VEGF y el IGF-I. El VEGF es secretado por los astrocitos de la retina avascular y se produce en respuesta a la hipoxia; el IGF-I es principalmente de aporte exógeno (placenta y líquido amniótico) pero, a diferencia del anterior, es un factor independiente del oxígeno y es permisivo de la acción del VEGF. Si los niveles de IGF-I están disminuidos no se lleva a cabo la vascularización normal de la retina, a pesar de VEGF (4,15).

La patogenia consta de 2 fases:

Fase I (vasobliterante): caracterizada por un proceso vasobliterativo relacionado con la exposición de la retina inmadura del ojo en desarrollo en recién nacidos extremadamente prematuros a niveles normales o más altos de tensión de oxígeno en comparación con los valores fetales. Mientras que la saturación de oxígeno fetal oscila entre 50% – 70%, la saturación de oxígeno inmediatamente después del nacimiento aumenta a un 80% - 100%. Este aumento de

saturación de oxígeno da como resultado una marcada disminución en la confluencia del VEGF que conduce a la hipoxia de la zona vascular de la retina. La hiperoxia asociada con oxígeno suplementario aumenta esta regulación a la baja de la angiogénesis. Este proceso comienza al nacer y continúa hasta alrededor de las 32 semanas según la edad gestacional por fecha de última regla (11).

Fase II (vasoproliferativa): esta fase, que comienza alrededor de las 36 semanas según la edad gestacional por fecha de última regla, está marcada por la sobreproducción de VEGF y Eritropoyetina (EPO) causada por una retina previamente hipóxica, conduciendo a la vasoproliferación. Los factores de crecimiento independientes del oxígeno como el IGF-I también juegan un papel vital durante la fase 2, aumentando las concentraciones lo suficiente hasta activar la vía del VEGF. Si la vasoproliferación anormal progresa a través de la retina hacia el vítreo, sangre y fuga de líquidos se extenderá a las diferentes partes del ojo, llevando a la formación de cicatriz y tracción retiniana que a su vez conduce a desprendimiento de la retina completo y en última instancia ceguera permanente (6,15).

FACTORES DE RIESGO

Los factores más importantes para el desarrollo de la retinopatía son la prematuridad y el bajo peso al nacimiento y sobre ellos actuando otros factores, entre los cuales el oxígeno parece ser el más importante pero no imprescindible (1,4).

- **Peso al nacer:** los autores proponen que en los países

industrializados clasifican como en alto riesgo neonatos con peso <1500g y en países en vías de desarrollo el corte es de <2000g (7).

- **Edad gestacional:** a menor edad gestacional existe incremento en incidencia de ROP. En un estudio en el McMaster Children's Hospital se determinó la incidencia de ROP en infantes de distintas semanas de gestación. El estudio concluyó una incidencia del 96% en ROP en infantes con edad gestacional <24 semanas, un 83.4% de incidencia en ROP en infantes con edad gestacional de 25-26 semanas, una incidencia del 61.9% en ROP en infantes con edad gestacional de 27-28 semanas, un 43.6% de incidencia en infantes con edad gestacional de 29-30 semanas y una incidencia 34.1% en ROP en infantes con edad gestacional de 31 semanas o más (16).
- **Oxígeno:** diferentes estudios han probado que las fluctuaciones de oxígeno está reconocido como un factor de riesgo para ROP. Fluctuaciones en oxígeno en diferentes tiempos hasta 30 días después del nacimiento aumentan las probabilidades de que un infante pretérmino desarrolle ROP severa. Estas fluctuaciones en el oxígeno actuando en la retina del infante pretérmino pueden ser por apnea, bradicardia, cambios en la hemoglobina fetal – adulta, cortocircuitos de sangre en pulmones, cambios en el CO₂ y temperatura. “The Neonatal Research Network” comparó rangos de saturación de oxígeno desde 85% - 89% versus 91% - 95% entre 1316 infantes nacidos entre 24 - 28

semanas de edad gestacional. Retinopatía severa ocurrió en menor frecuencia en sobrevivientes del grupo de saturación de 85%-89% (17,18). Se ha visto que una saturación de oxígeno >93% aumenta el riesgo de retinopatía del prematuro severa, con necesidad de tratamiento (18).

- **Genética:** estudios demuestran que 70%-80% de la susceptibilidad de ROP está condicionada por factores genéticos. La heredabilidad de ROP está estimada en un 72.8%. El desarrollo neurovascular de la retina está genéticamente condicionado y está modificado por un número grande de genes y citoquinas que oscilan dependiendo de las condiciones locales y generales del ambiente (19).
- **Anemia ferropénica materna:** se observó un incremento marcado en el desarrollo de ROP en infantes prematuros nacidos de madres con ferropenia al compararse con infantes nacidos de madres con niveles férricos séricos normales (1).

Otros factores de riesgo también asociados a ROP como sepsis, hiperglicemia, anemia, hemorragia intraventricular, hemorragia fetal, ductus persistente, síndrome de distress respiratorio, apnea, displasia broncopulmonar, transfusiones sanguíneas frecuentes, ventilación mecánica prolongada, exposición a la luz, concentraciones bajas de cortisol, raza blanca, hipertiroidismo materno, nacimiento extra hospitalario, bajos niveles de IGF-I, tratamiento con insulina, tratamiento con corticoesteroides y nutrición parenteral prolongada (4,6,13,20).

FACTORES PROTECTORES

- **Leche materna:** el amamantamiento con lactancia materna actúa como un factor protector en cualquier estadio de ROP. Debido a que la leche materna contiene vitamina C, E, betacarotenos y propiedades antioxidantes mayores que la fórmula. Así mismo sustancias inmunomoduladoras como IgA secretora, lactoferrina, lisozima y citoquinas. Estos factores se piensan que influyen la inmunidad del infante, lo que puede explicar la menor incidencia de ROP y riesgo de enterocolitis necrotizante (21). Otros factores protectores como hipoxia, enterocolitis necrotizante, enfermedad hemolítica, nutrición rica en lípidos y calorías totales y preeclampsia materna (13,20).

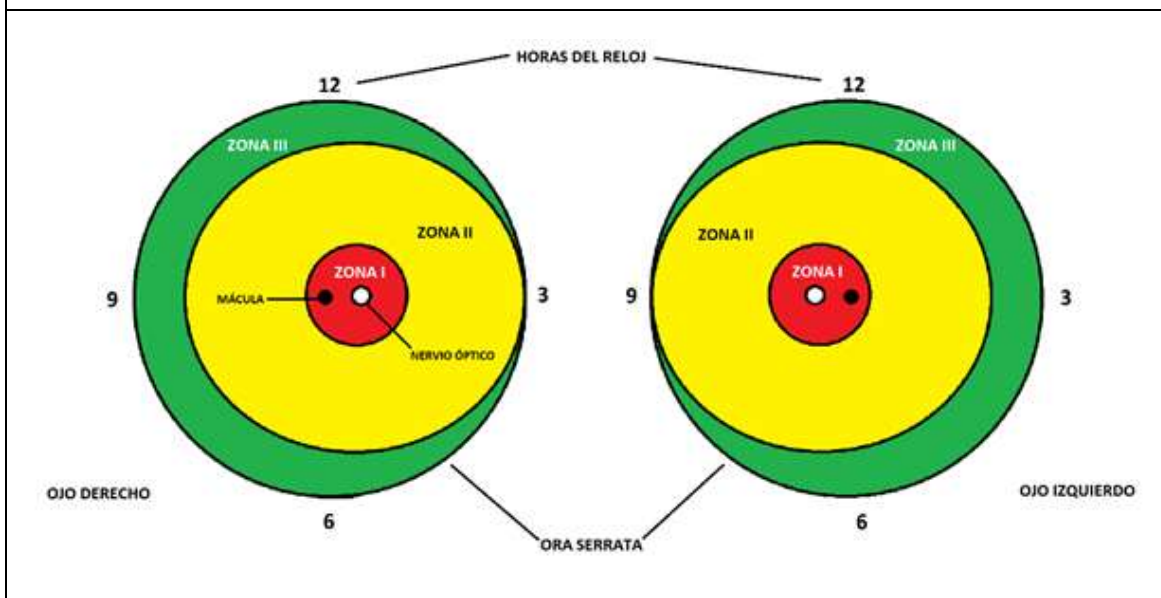
CLASIFICACIÓN

La clasificación internacional actual de la retinopatía del prematuro describe la localización, extensión y gravedad de la enfermedad (1,3).

Estadios (4)

- **Estadio 1.** Línea de demarcación: Una línea fina, blanca que separa la retina vascular de la avascular.
- **Estadio 2.** Cresta monticular: La línea de demarcación que aparece en el estadio 1 aumenta de volumen y se extiende fuera del plano de la retina.
- **Estadio 3.** Existe un crecimiento de tejido vascular hacia el espacio vítreo.
- **Estadio 4.** Desprendimiento de retina parcial. Se subdivide en A, si no involucra mácula y en B, si involucra (mácula desprendida).
- **Estadio 5.** Desprendimiento de retina total.

FIGURA 1. Clasificación internacional de la retinopatía del prematuro por zonas



Fuente: Chawla D, Agarwal R, Deorari A, Paul VK, Chandra P, Azad RV. Retinopathy of Prematurity. The Indian Journal of Pediatrics.

La enfermedad Plus, es un término descriptivo que se refiere a la dilatación y tortuosidad de los vasos del polo posterior e indica que hay actividad. Puede acompañar a cualquier estadio de retinopatía. La enfermedad Pre Plus, son vasos más tortuosos y dilatados de lo esperado pero sin llegar a las características de enfermedad Plus (4,22,23).

Localización (3)

Zona I (polo posterior): se extiende hasta el doble de la distancia entre la papila y la mácula, 30° alrededor del nervio óptico.

Zona II (intermedia): ocupa desde el límite externo de la zona I hasta la ora serrata en el lado nasal y ecuador anatómico temporal.

Zona III (externa): Semiluna restante que abarca desde el borde externo de la zona II hasta la ora serrata en el lado temporal.

Extensión

Se describe la extensión de la retinopatía por sectores horarios (4). Ver **FIGURA 1**

- **Retinopatía umbral:** Es una retinopatía en estadio 3 con presencia de enfermedad Plus en zona I o II y que se extiende al menos en 5 horas continuas u 8 horas acumulativas.
- **Retinopatía pre umbral:** Definida como cualquier retinopatía en zona I que sea menos que la umbral, o en zona II con estadio 2 y enfermedad plus, o zona II con estadio 3 sin enfermedad plus o zona II con estadio 3 con enfermedad plus pero menos de 5 horas continuas u 8 horas acumulativas.
- **Retinopatía agresiva posterior:** Es una forma grave y rápidamente progresiva, de localización posterior y con enfermedad Plus. Más comúnmente en zona I.

A mayor estadio o menor zona, es peor la ROP (1).

CLÍNICA

En más del 90% de los niños con riesgo la evolución conduce a una resolución y regresión espontánea, sin apenas efectos residuales ni alteración visual. Menos del 10% de los niños progresan hacia una enfermedad grave, con vasoproliferación extraretiniana significativa, cicatrización, desprendimiento de retina y deterioro de visión. Algunos niños con retinopatía del prematuro abortiva o involucionada conservan la línea de demarcación, con vascularización deficiente en la retina periférica o ramificación anormal, tortuosidad o rectificación de los vasos retinianos. En ocasiones quedan alteraciones pigmentarias retinianas, tracción sobre la retina (denominada “papila arrastrada”), ectopia macular, pliegues o roturas retinianas. En otros se produce un desprendimiento de retina total, que a menudo adopta una configuración en embudo.

El cuadro clínico se caracteriza entonces por una membrana retrolental que origina leucocoria. Algunos pacientes desarrollan catarata, glaucoma y signos inflamatorios. El estadio final es el de un ojo ciego y doloroso o una ptisis degenerativa. Hasta el 80% de los niños con historia de ROP severa desarrollan estrabismo durante los primeros 6 años de vida.

El espectro en la retinopatía del prematuro también incluye miopía, a menudo progresiva y de magnitud considerable, en lactantes. También aumenta la anisometropía, estrabismo, ambliopía y nistagmo (3).

DIAGNÓSTICO Y TAMIZAJE

Las recomendaciones según la American Academy of Pediatrics indican realizar un examen de fondo de ojo con dilatación como tamizaje en infantes con peso <1500g o de 30 semanas o menos. Así como en infantes con una edad gestacional mayor pero con evolución clínica inestable incluyendo los que precisen soporte cardiorrespiratorio y aquellos casos considerados de riesgo por el neonatólogo encargado (25,22,26,6,3). En Costa Rica según la encuesta de expertos para Latinoamérica y el Caribe del 2015, los criterios de tamizaje para ROP se realizan en infantes con peso <1500g y edad gestacional <34 semanas. En dicha encuesta de los 706 neonatos tamizados únicamente 22 requirieron tratamiento (7).

MÉTODO DE CRIBADO

La primera exploración del fondo de ojo para valorar la presencia de retinopatía se realiza a la cuarta semana de vida si la edad gestacional fue >28 semanas y a la quinta semana de vida si la edad gestacional fue <28 semanas. Los controles sucesivos se realizan cada 2 a 3 semanas hasta que la retina complete su vascularización. Los niños que desarrollan una retinopatía se controlan cada semana hasta que se observan signos de regresión o hasta que la retinopatía progresa a un estadio que requiera tratamiento (4,6).

El método para realizar el examen de fondo de ojo con dilatación se recomienda realizarse con oftalmoscopia binocular indirecta tras dilatar las pupilas con Cyclomydril (0.2% ciclopentolato y 1.0% fenilefrina) (1,4).

TABLA 3. Clasificación de la la ROP segun el tratamiento temprano

ROP tipo 1	ROP tipo 2
Zona I, cualquier estadio con enfermedad plus	Zona I, estadio 1 o 2 sin enfermedad plus
Zona I, estadio 3 sin enfermedad plus	Zona II, estadio 3 sin enfermedad plus
Zona II, estadio 2 o 3 con enfermedad plus	

Fuente: Lueder G, Archer, MD, S, Hered, MD, R, Karr D, Kodsi S. 2018-2019 Basic and Clinical Science Course, Section 06: Pediatric Ophthalmology and Strabismus. American Academy of Ophthalmology

TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN

Profilácticamente para la retinopatía del prematuro consiste en disminuir los factores de riesgo como la ventilación artificial a largo plazo y la suplementación con oxígeno no controlada (23).

Inicialmente la crioterapia emergió en 1980 como la terapia estándar para ROP, que luego fue sustituida con la ablación láser que actualmente se considera como el “gold standard” (6,15). Para determinar el tratamiento la American Academy of Ophthalmology recomienda utilizar el estudio Early Treatment for Retinopathy of Prematurity (ETROP), el cual utiliza la clasificación de riesgo (1). Ver **TABLA 3.**

El Grupo colaborador para el tratamiento temprano de la ROP - ETROP (Early Treatment ROP) concluyó que el tratamiento temprano en pacientes con clasificación tipo I o en estadio pre umbral, ha demostrado mejores resultados estructurales y anatómicos que el tratamiento convencional. Terapia láser está altamente recomendada para cualquier ojo con tipo I, aunque negativamente se ha visto que los infantes tratados con láser transpupilar tienen un riesgo aumentado de miopía de hasta un 70%. Pacientes con tipo 2 deben ser observados de cerca y seguimiento

periódico para evitar progresión a enfermedad tipo I (1,3,6,24).

Actualmente se están llevando a cabo ensayos clínicos que utilizan propranolol e inyecciones intra vítreas de antagonistas del VEGF para evaluar su eficacia y riesgo. El propranolol con el fin de reducir la neovascularización retiniana (3,6). En el estudio The Bevacizumab Eliminates the Angiogenic Threat of Retinopathy of Prematurity (BEAT-ROP) evaluó la eficacia del Bevacizumab intravítreo como monoterapia para el tratamiento de ROP. El estudio mostró los beneficios significativos de Bevacizumab versus terapia con láser en el tratamiento de la ROP zona 1, etapa 3+. La terapia fotocoagulación con láser puede causar la destrucción en la vasculatura retiniana periférica que conduce a la pérdida permanente del campo de la visión periférica. Por el contrario, el Bevacizumab intravítreo permite el crecimiento normal continuo del vaso en la retina periférica, preservando así una mejor visión periférica. Actualmente el Bevacizumab no está aprobado por la FDA para el tratamiento de la ROP (15,27).

PREVENCIÓN

En Costa Rica existe una política gubernamental que incluye prevención, detección, tratamiento del ROP mediante el tamizaje, el cual es

financiado por un programa de seguridad social. Este protocolo fue creado por oftalmólogos y neonatólogos reconocidos por el ministerio de salud. En esta legislación es mandatorio realizar un fondo de ojo en infantes pretérminos (7).

La prevención de la ROP depende sobretodo de la prevención de partos prematuros y sus problemas asociados. Sin embargo, se ha estudiado la implicación de otros posibles factores con el objeto de reducir la aparición de ROP entre los prematuros. Algunos estudios han considerado que la luz ambiental podría ser un posible agente inductor, pero el estudio LIGHT-ROP estableció rotundamente que la reducción de la luz ambiental no tenía impacto alguno sobre la ROP. Con respecto a la asociación entre ROP y saturación de oxígeno, las investigaciones recientes se han enfocado en mantener a los lactantes muy prematuros con saturaciones de oxígeno lo suficientemente bajas como para reducir el riesgo de ROP y lo suficientemente altas como para optimizar la supervivencia (3).

CONCLUSIÓN

La ROP es una enfermedad de la retina potencialmente devastadora que se desarrolla en bebés prematuros de bajo peso al nacer. El desarrollo de un estándar internacional para el tamizaje, el diagnóstico y el tratamiento de la ROP ha sido esencial para mejorar los resultados. La atención neonatal ha mejorado en el tiempo, por lo que ha venido en aumento la incidencia de ROP debido a una mayor supervivencia en niños prematuros. El avance más reciente es el uso exitoso “off-label” de agentes anti-VEGF intraoculares para enfermedad grave. Sin embargo, para la gran mayoría de ROP, el tratamiento con láser es altamente efectivo y predecible. Para prevenir las causas tratables de pérdida de la visión, el seguimiento adecuado es muy importante para todos los bebés prematuros con o sin antecedentes de ROP. Este seguimiento en los pacientes con ROP impactará de manera significativa en términos de salud en general, salud visual, capacidad, personalidad e impacto familiar.

REFERENCIAS

1. Lueder G, Archer, MD, S, Hered, MD, R, Karr D, Kodsi S. 2018-2019 BCSC (Basic and Clinical Science Course), Section 06: Pediatric Ophthalmology and Strabismus (MAJOR REVISION). 2017. San Francisco, CA: American Academy of Ophthalmology. Disponible en: <https://www.aao.org/assets/5e0f04a7-77a1-457b-81af-2f650333faae/636312517616000000/bcsc1718-s06-pdf>
2. Messa AA, Mattos RB, Areco KCN, Sallum JMF. Vision-related quality of life in children with retinopathy of prematurity. *Arquivos Brasileiros de Oftalmologia*. 2015;78(4):224-228. <https://doi.org/10.5935/0004-2749.20150058>
3. Kliegman R, Stanton B, Geme J, Schor N, Nelson. *Tratado de pediatría*. 20ed.. Elsevier; 2016 06. Disponible en: <https://tienda.elsevierhealth.com/nelson-tratado-de-pediatria-9788491130178.html>
4. Camba Longueira F, Perapoch López J, Martín Begué N. Retinopatía de la prematuridad. *Protocolos Diagnóstico Terapéuticos de la AEP: Neonatología*. 2008. Disponible en: <https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/46.pdf>

5. Asano MK, Dray PB. Retinopathy of prematurity. *Disease-a-Month*. 2014 06;60(6):282-291. <https://doi.org/10.1016/j.disamonth.2014.03.009>
6. Hellström A, Smith LE, Dammann O. Retinopathy of prematurity. *The Lancet*. 2013 Oct;382(9902):1445-1457. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(13\)60178-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(13)60178-6)
7. Arnesen L, Durán P, Silva J, Brumana L. A multi-country, cross-sectional observational study of retinopathy of prematurity in Latin America and the Caribbean. *Rev Panam Salud Publica*. 2016;39(6):322–29. Disponible en: <http://iris.paho.org/xmlui/handle/123456789/28539>
8. Gunn DJ, Cartwright DW, Gole GA. Prevalence and outcomes of laser treatment of aggressive posterior retinopathy of prematurity. *Clinical & Experimental Ophthalmology*. 2014 01 23;42(5):459-465. <https://doi.org/10.1111/ceo.12280>
9. Hartnett ME. Advances in understanding and management of retinopathy of prematurity. *Survey of Ophthalmology*. 2017 05;62(3):257-276. <https://doi.org/10.1016/j.survophthal.2016.12.004>
10. Smith LE. Pathogenesis of retinopathy of prematurity. *Seminars in Neonatology*. 2003 Dec;8(6):469-473. [https://doi.org/10.1016/s1084-2756\(03\)00119-2](https://doi.org/10.1016/s1084-2756(03)00119-2)
11. Cayabyab R, Ramanathan R. Retinopathy of Prematurity: Therapeutic Strategies Based on Pathophysiology. *Neonatology*. 2016 06 03;109(4):369-376. <https://doi.org/10.1159/000444901>
12. Gilbert C. Retinopathy of prematurity: A global perspective of the epidemics, population of babies at risk and implications for control. *Early Human Development*. 2008 02;84(2):77-82. <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2007.11.009>
13. Jordan CO. Retinopathy of Prematurity. *Pediatric Clinics of North America*. 2014 06;61(3):567-577. <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2014.03.003>
14. Good W, Hardy R, Dobson V, Palmer E, Phelps D, Quintos M, Tung B. The Incidence and Course of Retinopathy of Prematurity: Findings From the Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Study. *PEDIATRICS*. 2005 07 01;116(1):15-23. <https://doi.org/10.1542/peds.2004-1413>
15. Quimson SK. Retinopathy of Prematurity: Pathogenesis and Current Treatment Options. *Neonatal Network*. 2015;34(5):284-287. <https://doi.org/10.1891/0730-0832.34.5.284>
16. Isaza G, Donaldson L, Chaudhary V. Increased incidence of retinopathy of prematurity and evolving treatment modalities at a Canadian tertiary centre. *Canadian Journal of Ophthalmology*. 2018 07;. <https://doi.org/10.1016/j.jcjo.2018.05.005>
17. Hartnett ME, Lane RH. Effects of oxygen on the development and severity of retinopathy of prematurity. *Journal of American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus*. 2013 06;17(3):229-234. <https://doi.org/10.1016/j.jaapos.2012.12.155>
18. Saugstad OD. Oxygen and retinopathy of prematurity. *Journal of Perinatology*. 2006 04 25;26(S1):S46-S50. <https://doi.org/10.1038/sj.jp.7211475>
19. Ortega-Molina JM, Anaya-Alaminos R, Uberos-Fernández J, Solans-Pérez de Larraya A, Chaves-Samaniego MJ, Salgado-Miranda A, Piñar-Molina R, Jerez-Calero A, García-Serrano JL. Genetic and Environmental Influences on Retinopathy of Prematurity. *Mediators of Inflammation*. 2015;2015:1-7. <https://doi.org/10.1155/2015/764159>
20. Dai AI, Demiryürek S, Aksoy SN, Perk P, Saygili O, Güngör K. Maternal Iron Deficiency Anemia as a Risk Factor for the Development of Retinopathy of Prematurity. *Pediatric Neurology*. 2015 08;53(2):146-150. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2015.04.002>

21. Zhou J, Shukla VV, John D, Chen C. Human Milk Feeding as a Protective Factor for Retinopathy of Prematurity: A Meta-analysis. PEDIATRICS. 2015 Nov 16;136(6):e1576-e1586. <https://doi.org/10.1542/peds.2015-2372>
22. Chawla D, Agarwal R, Deorari A, Paul VK, Chandra P, Azad RV. Retinopathy of Prematurity. The Indian Journal of Pediatrics. 2010 Oct 27;79(4):501-509. <https://doi.org/10.1007/s12098-010-0279-7>
23. Stahl A, Göpel W. Screening and Treatment in Retinopathy of Prematurity. Deutsches Aerzteblatt Online. 2015 Oct 23;. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2015.0730>
24. Good WV, Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Final results of the Early Treatment for Retinopathy of Prematurity (ETROP) randomized trial. Trans Am Ophthalmol Soc. 2004;102:233-48; discussion 248-50. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1280104/>
25. Casteels I, Cassiman C, Van Calster J, Allegaert K. Educational paper. European Journal of Pediatrics. 2011 Nov 04;171(6):887-893. <https://doi.org/10.1007/s00431-011-1610-7>
26. Fierson W, Saunders R, Good W, Palmer E, Phelps D, Reynolds J, Chiang M. Screening Examination of Premature Infants for Retinopathy of Prematurity. PEDIATRICS. 2012 Dec 31;131(1):189-195. <https://doi.org/10.1542/peds.2012-2996>
27. Sternberg P, Durrani AK. Evolving Concepts in the Management of Retinopathy of Prematurity. American Journal of Ophthalmology. 2018 02;186:xxiii-xxxii. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2017.10.027>

Tromboflebitis superficial

Superficial thrombophlebitis

¹Dra. Mariana Brenes Artavia

Centro Médico San Juan de Tobosi y Clínica Médica Sin Fronteras, San José, Costa Rica
mabrear@hotmail.es

 <https://orcid.org/0000-0003-3082-3959>



RECIBIDO	CORREGIDO	ACEPTADO
2/2/2019	8/2/2019	23/2/2019

RESUMEN

La presencia de un trombo a nivel de una vena superficial y la respuesta inflamatoria que le acompaña, desencadenan el cuadro clínico de la tromboflebitis superficial. Esta patología en un inicio se consideraba un trastorno local, de rápida resolución y curso benévolo, con el mejor conocimiento de la historia natural de la enfermedad, se ha comprobado la alta probabilidad de desarrollar complicaciones tromboembólicas que comprometen la vida.

Los hallazgos en la evaluación del paciente crean la sospecha clínica inicial, sin embargo, para la confirmación diagnóstica se requiere el uso del ultrasonido dúplex para determinar la presencia de un coágulo en la circulación superficial, la extensión y la cercanía de este al sistema venoso profundo. El riesgo potencial de desarrollar un tromboembolismo venoso ha llevado a un cambio en el tratamiento, el cual más allá de tratar las molestias del paciente, se encuentra orientado en evitar dichas complicaciones.

PALABRAS CLAVE: trombosis; flebitis; venas; tromboembolismo.

ABSTRACT

The presence of a thrombus at the level of a superficial vein and the inflammatory response that comes with it, they trigger the clinical picture of superficial thrombophlebitis, this pathology initially was considered a local disorder, fast resolution and benign course, with the best knowledge of the natural history of the disease has proven the high probability of developing thromboembolic complications that compromise life. The findings in the evaluation of the patient create the initial clinical suspicion, however, to confirm diagnoses is required the use of ultrasound duplex to determine the presence of a clot in the superficial circulation, the extension and the proximity of this to the deep venous system. The potential risk of developing venous thromboembolism has led to a change in the treatment, which rather than treat the discomfort for the patient, It is oriented on avoid such complications.

¹Médico general, graduada de la Universidad Autónoma de Centro América (UACA), médico en Centro Médico San Juan de Tobosi y Clínica Médica Sin Fronteras, San José, Costa Rica. Código médico:15489
mabrear@hotmail.com

KEYWORDS: Thrombosis; phlebitis; veins; thromboembolism.

INTRODUCCIÓN

Los trastornos tromboticos venosos agudos son muy frecuentes en la actualidad, podemos encontrar afectación tanto del sistema venoso superficial como del profundo, ambos con importancia clínica para la supervivencia y calidad de vida de los pacientes.

Este artículo se centra en la tromboflebitis superficial, la cual es generalmente un trastorno benigno y autolimitado (1); sin embargo, hoy en día se sabe que la presencia de un trombo a nivel de la circulación superficial representa un riesgo potencial para desarrollar complicaciones tromboembólicas que comprometen la vida del paciente. El tratamiento actual no se basa exclusivamente en el manejo de la sintomatología, sino también en el esfuerzo por evitar dichas complicaciones.

GENERALIDADES

El término tromboflebitis superficial se ha utilizado de manera generalizada para referirse a este trastorno, sin embargo, es importante reconocer la diferencia en la terminología.

El término flebitis hace referencia a la presencia de inflamación a nivel de la pared venosa y tejido circundante, suele ser un diagnóstico clínico inicial y en referencia a la clínica (1,2), por otro lado, el término trombosis se refiere a la presencia de un trombo intraluminal (3), el cual para ser un diagnóstico definitivo debe de ser visualizado por medio de algún estudio de imagen. En

presencia de un coágulo lo más probable es que este mismo se acompañe siempre de un proceso inflamatorio. La tromboflebitis superficial puede afectar a la mayoría de los sistemas venosos superficiales del cuerpo y, lo que es más importante, puede asociarse con trombosis venosa profunda y embolia pulmonar (4), en casos donde el proceso abarca venas principales, por ejemplo: vena safena mayor o menor.

EPIDEMIOLOGÍA

A pesar de ser un trastorno frecuente, la prevalencia e incidencia de la tromboflebitis superficial no es del todo conocida, se estima una incidencia de un 3 a un 11% en la población general (2,5), la cual se subestima ya que muchos casos no se reportan. El sitio de localización más frecuente son extremidades inferiores, principalmente el territorio de la vena safena mayor, pero puede estar presente en otros sitios como extremidades superiores, pared torácica o pared abdominal anterior.

La edad media de presentación es la sexta década de vida con predilección por el género femenino (5).

A nivel de miembro inferior existen dos posibles escenarios, el paciente con venas varicosas (90%), el cual cursa con un mejor pronóstico y riesgo leve de desarrollar tromboembolismo venoso y el individuo con venas sanas (10%) el cual se ha asociado en un 50% de los casos a trombofilias; mayor riesgo de complicaciones tromboembólicas y posible enfermedad neoplásica (5).

FACTORES DE RIESGO

Los factores de riesgo se han relacionado íntimamente con 3 alteraciones primarias que favorecen la formación de trombos, denominada triada de Virchow, la cual incluye: estasis venosa, daño endotelial e hipercoagulabilidad.

- **Enfermedad venosa crónica:** en la trombosis venosa superficial, las venas varicosas están presentes en la mayoría de los casos, las anomalías en la pared del vaso sanguíneo favorecen la estasis venosa.
- **Procedimientos venosos:** escleroterapia y ablación por radiofrecuencia o láser (1,2), en estos procedimientos se genera un colapso de luz del vaso generando estasis en el segmento proximal al sitio tratado.
- **Trombosis venosa profunda o superficial previa:** los antecedentes patológicos del paciente pueden sugerir la presencia de estados protrombóticos que hacen al paciente susceptible a presentar trombosis a repetición.
- **Afectación de la pared venosa:** producida por lesión endotelial secundario a la colocación de catéter intravenoso (catéteres de gran tamaño o en posición inadecuada), inyecciones intravenosas, trauma venoso, efectos secundarios de medicamentos intravenosos (5,6)
- **Enfermedad neoplásica:** incluye tanto tumores sólidos como hematológicos (2)
- **Trombofilias:** tanto heredadas como adquiridas representan un

estado de hipercoagulabilidad. Ejemplos, factor V Leiden, mutación del gen de la protrombina, deficiencia de Proteína C y S, deficiencia de antitrombina (7).

- **Otros:** Embarazo, anticonceptivos orales, terapia de reemplazo hormonal, obesidad, inmovilización prolongada.

PRESENTACIÓN CLÍNICA

Independientemente de la localización del problema, las manifestaciones clínicas más comunes son la presencia de eritema, calor local, sensibilidad e induración en el recorrido de una vena superficial (1,2,5,8,9), y en ocasiones la presencia de un cordón palpable que sugiere el alojamiento de un trombo en el vaso sanguíneo.

Como se mencionó anteriormente, el sitio de afectación más común son las extremidades inferiores, de predominio en el territorio de la vena safena mayor, donde se logra observar en la gran mayoría de los pacientes que los síntomas de afectación local están en presencia de alguna varicosidad concomitante. Existen algunas posibles variaciones en la presentación clínica con respecto a la localización, severidad y factores de riesgo asociados.

Tromboflebitis séptica: en el contexto de un paciente con síntomas típicos de trombosis venosa superficial, la aparición de síntomas como fiebre alta y secreción purulenta sugiere la presencia de infección sobreagregada, comúnmente relacionado al uso de catéteres intravenosos.

Debe de confirmarse el proceso infeccioso y la presencia del trombo por medio de estudios por imagen, ya que no todas las infecciones del catéter

llegan a desarrollar trombosis. El patógeno observado con más frecuencia es el *Staphylococcus aureus*, también se ha encontrado infección por estreptococos y enterobacterias (1). Los principios del tratamiento para la tromboflebitis supurativa incluyen la eliminación del foco de infección (p. ej., un catéter intravenoso) y la administración inmediata de antibióticos intravenosos (10).

Tromboflebitis migratoria: se caracteriza por la presencia episodios típicos de flebitis a repetición en venas superficiales de diferentes localizaciones (8), con mayor predilección por miembros inferiores. Su presencia sugiere una alta probabilidad de que exista algún trastorno neoplásico oculto, por lo que se justifica realizar estudios complementarios en búsqueda de algún carcinoma, el cual de llegar a confirmarse llevaría el nombre de síndrome de Trousseau.

Enfermedad de Mondor: presencia de un proceso trombótico a nivel de las venas de pared torácica (p. ej., toraco epigástrica, epigástrica superior, torácica lateral), comúnmente es un cuadro de escaso riesgo y curso favorable, sin embargo, su presencia sugiere la posibilidad de un carcinoma de mama o algún estado trombofílico. Su manifestación es la presencia de cordones palpables principalmente en la parte inferior de la mama, antecedido por dolor previo a la aparición de los signos (11). También se incluye este nombre para aquellos pacientes con tromboflebitis a nivel de la vena dorsal del pene (12).

Tromboflebitis de extremidad superior: se asocia en un 80-90% con la presencia de catéteres intravenosos colocados a nivel central o periférico y

el restante 10% por anomalías anatómicas (6), los vasos de común afectación son las venas cefálica y basílica, con la presencia de síntomas inflamatorios típicos a nivel de base del cuello y fosa ante cubital, se puede notar un realce en las venas superficiales y edema generalizado del miembro superior.

DIAGNÓSTICO

La sospecha clínica inicial surge posterior a la realización de una anamnesis completa, prestando atención a los posibles factores de riesgo asociados a trombosis y un examen físico enfocado en la búsqueda de signos como los mencionados anteriormente, datos de insuficiencia venosa crónica y/o trombosis venosa profunda.

El ultrasonido dúplex es el método de elección para el diagnóstico de trombosis venosa tanto en la circulación superficial como profunda. Representa un método económico, indoloro, que no emite radiación, sin embargo, requiere de un profesional entrenado para su realización (2), razón por la cual no se suele realizar de primera entrada en todos los pacientes con sospecha.

Se debe de realizar con prioridad en aquellos pacientes que posean alta probabilidad de presentar un coágulo en algún vaso principal y/o posible trombosis venosa profunda, ya que permite establecer la presencia, ubicación y extensión del trombo. Al mismo tiempo que permite descartar algunos diagnósticos diferenciales en tejido blando, músculo, etc.

Existen ciertos casos en las que se indica realizar el ultrasonido dúplex (5):

- Pacientes con síntomas y signos

evidentes de afectación de la vena safena mayor y vena safena menor; signos clínicos en región medial del muslo o fosa poplítea (3).

- Posterior al periodo de observación en pacientes que iniciaron tratamiento sintomático, si el paciente refiere empeoramiento y/o progresión de los síntomas.
- Individuos que presenten dolor a lo largo del recorrido de una vena superficial, en ausencia de signos visibles (ej. obesos).
- Presencia de edema importante en extremidades inferiores.
- Paciente con síntomas característicos en una región relacionada con el uso de catéter venoso.
- Control una semana posterior a ablación con láser o radiofrecuencia (1).

Otros estudios adicionales dependerán de la condición clínica del paciente, por ejemplo, el uso del hemograma para identificar leucocitosis en personas con sospecha de tromboflebitis séptica o pruebas específicas para la búsqueda de trombofilias o patología neoplásica. El dímero D, presenta una sensibilidad más baja con respecto a la trombosis venosa profunda, por lo que su uso no está indicado de rutina (5).

TRATAMIENTO

Existen dos enfoques de tratamiento, ambos se brindan con el objetivo de aliviar el dolor, la inflamación, y prevención de la progresión a trombosis venosa profunda (13). Todos los pacientes se beneficiarán del tratamiento sintomático. La terapia con anticoagulantes representa un pilar fundamental en el tratamiento, pero

será reservada para aquellos pacientes de mayor riesgo.

I. TRATAMIENTO SINTOMÁTICO

Este tipo de tratamiento está indicado en la totalidad de pacientes con tromboflebitis superficial, independientemente de la localización y extensión del trombo. Una vez valorada la probabilidad de que el mismo desarrolle alguna complicación tromboembólica; aquellos pacientes que presenten una probabilidad/riesgo bajo pueden iniciar el tratamiento únicamente enfocado en el manejo de los síntomas; dentro de estas medidas se mencionan:

- **Elevación de la extremidad:** esta posición favorece el retorno venoso, generando mayor confort al paciente. Se recomienda elevar las extremidades a la altura de la cintura (1,14).
- **Colocación de compresas de frío y calor alternadas** (1,14).
- **Terapia de compresión:** se sugiere el uso de medias de compresión, siempre y cuando no exista alguna contraindicación, con una longitud que abarque toda la extensión de la vena afectada (4). La presión recomendada es de 20 a 30 mmHg (clase II) (1), por esta razón se prefiere la media de compresión con respecto al vendaje elástico, ya que la presión ejercida por el aplicador no es medible.
- **Uso de antiinflamatorios no esteroideos (AINES):** además de su beneficio en alivio del dolor e inflamación, se han relacionado con una disminución en la extensión y recurrencia del cuadro.

No se ha demostrado que exista preferencia por algún medicamento en específico. Los AINES orales utilizados para eliminar el dolor agudo asociado a la inflamación son el ibuprofeno, diclofenaco y ketoprofeno (1), la duración recomendada es de 7 a 14 días (3).

- **Tratamiento tópico:** se ha demostrado que el uso de antiinflamatorios tópicos como el gel de diclofenaco o heparinodes, puede reducir significativamente la clínica y lograr mayor resolución (15), sin embargo, no existen datos del efecto sobre la extensión o recurrencia de la tromboflebitis (5).
- **Deambulación:** de ser posible debe incitarse al paciente a permanecer en movimiento, el reposo favorece la estasis venosa (1).
- **Antibioticoterapia:** su indicación es exclusiva para casos en los que se confirme la presencia de enfermedad supurativa. La terapia de elección inicial suele ser empírica basado en los agentes mayormente observados (10).
- **Retiro de catéteres intravenosos:** si se sospecha etiología relacionada a la colocación de catéteres, de más esta decir que se aconseja su retiro inmediato. Los principios del tratamiento incluyen eliminar el foco de la infección (10).

En el paciente sin posibles complicaciones, se recomienda repetir el examen físico en un lapso de 7 a 10 días (1,5), el objetivo es identificar lo antes posible la falta de respuesta al tratamiento sintomático y/o el empeoramiento de las manifestaciones. En estos pacientes estaría indicado realizar ultrasonido dúplex para identificar la posible presencia de un

trombo a nivel vasos principales de la circulación superficial y/o profunda.

Aquellos individuos en los que por medio de la ecografía se haya identificado la presencia de un trombo en la circulación venosa profunda se guiara bajo los lineamientos de tratamiento para dicha patología, aquellos en los que el trombo está ubicado a nivel de venas superficiales, el paso a seguir es determinar su extensión y localización.

Si el trombo tiene una extensión de menos de 5 cm y una cercanía menor a los 5 cm con respecto a venas axiales, está indicado continuar con el tratamiento exclusivo de los síntomas, si por el contrario la extensión y cercanía a vasos principales es de menos de 5 cm lo ideal es comenzar con el tratamiento anticoagulante por el alto riesgo de desarrollar un tromboembolismo venoso (1).

II. TRATAMIENTO ANTICOAGULANTE

En los pacientes de alto riesgo el tratamiento con anticoagulantes juega un papel fundamental en la eliminación del trombo y evitando la embolización de este. La elección y duración del tratamiento es siempre razón de discusión. Existen múltiples fármacos anticoagulantes en el mercado y múltiples estudios que respaldan los beneficios de cada uno de ellos, sin embargo, la elección dependerá de la condición médica, los recursos disponibles y la posibilidad económica del paciente. Dependiendo de la preferencia del médico y del paciente, se sugieren fondaparinux, heparina de bajo peso molecular (ej. dalteparina o enoxaparina) o rivaroxabán oral (1).

El siguiente paso es establecer la dosis que recibirá el paciente. La decisión de elegir entre una dosis profiláctica, intermedia o terapéutica dependerá de la cercanía del trombo al sistema venoso profundo. Si el coágulo se encuentra alojado a menos de 3 cm de una unión se recomienda el uso de dosis terapéuticas, por el contrario, si se localiza a más de 3 cm pero menos de 5 cm de los cayados, la decisión se toma de acuerdo a los factores de riesgo asociados, si no hay factores determinables se podrán utilizar con seguridad dosis profilácticas, si el paciente asocia alto riesgo trombótico es preferible utilizar dosis intermedias o terapéuticas del fármaco anticoagulante (5).

La duración establecida para el tratamiento anticoagulante en estos casos es de 45 días (1,3,5), sin embargo, posterior a la finalización de ese periodo de tiempo se debe valorar la condición del paciente, por medio del examen físico y estudios complementarios y de manera individualizada se toma la decisión de suspender o continuar con el tratamiento.

En pacientes que por alguna razón se encuentra contraindicado el tratamiento con anticoagulante, existen opciones quirúrgicas como la ligadura de la unión safena femoral con el mismo fin de evitar la propagación del trombo al sistema venoso profundo. Cuando la tromboflebitis involucra grupos de varicosidades, particularmente en las extremidades inferiores, se indica la extirpación de las mismas (9).

CONCLUSIÓN

La tromboflebitis superficial a pesar de considerarse una patología autolimitada y de escaso riesgo, no debe de ser subestimada, su potencial de morbilidad y mortalidad es reconocido. Por esta razón se deben de hacer esfuerzos por identificar de manera temprana sus signos, realizar estudios complementarios adecuados sin retrasar el tratamiento oportuno para evitar complicaciones que podrían comprometer la vida del paciente, siendo completamente prevenibles.

REFERENCIAS

1. Scovell S. Phlebitis and thrombosis of the superficial lower extremity veins. [Online]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/phlebitis-and-thrombosis-of-the-superficial-lower-extremity-veins> [Accessed 05 January 2019].
2. Wasan, s. Superficial Thrombophlebitis and Its Management. In: Perler B, Sidaway A (eds.) Rutherford's Vascular Surgery and Endovascular Therapy. : Elsevier; 2019. p. 1971-1977.
3. Thrombosiscanadaca. Thrombosiscanadaca. [Online]. Available from: <http://thrombosiscanada.ca/wp-content/uploads/2018/02/Superficial-vein-Thrombosis-2018Feb6.pdf> [Accessed 03 January 2019].
4. Nasr H, Scriven JM. Superficial thrombophlebitis (superficial venous thrombosis). BMJ. 2015 06 22;350(jun22 6):h2039-h2039. <https://doi.org/10.1136/bmj.h2039>
5. Frías Vargas M, García Vallejo O, Vázquez Gómez N, Rial Horcajo R, Carrasco Carrasco E, Moñux Ducajú G, Ramírez Torres J. Documento de consenso de la Sociedad Española de Médicos de

- Atención Primaria y Capítulo Español de Flebología y Linfología de la Sociedad Española de Angiología y Cirugía Vascular: trombosis venosa superficial de miembros inferiores en Atención Primaria. Medicina de Familia. SEMERGEN. 2018 Dec; <https://doi.org/10.1016/j.semerg.2018.08.006>
6. Zehnder J. Catheter-related upper extremity venous thrombosis. [Online]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/catheter-related-upper-extremity-venous-thrombosis> [Accessed 30 December 2018].
 7. Bauer K, Lip G. Overview of the causes of venous thrombosis. [Online]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-causes-of-venous-thrombosis> [Accessed 06 January 2019].
 8. Rathbun S. Superficial Thrombophlebitis. Cronenwett, In: Cronenwett J, Jonhston, W (eds.) Rutherford's Vascular Surgery. : Elsevier; 2014. p. 833-839.
 9. Freischlag J, Heller J. Venous Disease. In: Townsend C, Beauchamp D. Evers, Mattox K (20ed.) Sabiston Textbook of Surgery. : Elsevier; 2017. p. 1827-1847.
 10. Spelman D. Suppurative (septic) thrombophlebitis. [Online]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/suppurative-septic-thrombophlebitis> [Accessed 08 January 2019].
 11. Villalobos C, Mora G. Actualización en enfermedad de Mondor. Medicina Legal de Costa Rica . 2017 Mayo;34(1). Disponible en: http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1409-00152017000100244
 12. Ruiz Rivero J, Horcajada Reales C, Borbujo J. Enfermedad de Mondor. Medicina de Familia. SEMERGEN. 2018 05;44(4):281-282. <https://doi.org/10.1016/j.semerg.2018.02.002>
 13. Maddox RP, Seupaul RA. What Is the Most Effective Treatment of Superficial Thrombophlebitis?. Annals of Emergency Medicine. 2016 05;67(5):671-672. <https://doi.org/10.1016/j.annemergmed.2015.10.018>
 14. Crowley K, Martin A. Patient education: Superficial vein phlebitis and thrombosis (The Basics). [Online]. Available from: <https://www.uptodate.com> [Accessed 06 January 2019]
 15. Di Nisio M, Peinemann F, Porreca E, Rutjes AW. Treatment for superficial infusion thrombophlebitis of the upper extremity. . Cochrane Database of Systematic Reviews. 2015 Nov 20;. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd011015.pub2>

INSTRUCCIONES A LOS AUTORES

NORMAS DE PUBLICACION

1. Todo manuscrito al presentarse para evaluación y posible publicación debe ser original e inédito, esto quiere decir que no debe ser postulado simultáneamente en otras revistas u órganos editoriales. Los manuscritos deben de ser relacionados al área de la salud.
 2. Los siguientes documentos deben de ser llenados, firmados y enviados en formato PFD (no foto o similar):
 - a. Carta de Aceptación de derecho de autor
 - b. Exigencia de originalidad
- NOTA: Los documentos antes mencionados pueden encontrarlos en <http://revistamedicasinergia.com/index.php/rms/about>
3. Los manuscritos deben de ser enviados en formato Word.
 4. Los manuscritos enviados no deben haber sido publicados total o parcialmente en ninguna revista impresa ni digital, en el mismo o diferente idioma.
 5. No deberá presentar el manuscrito para su evaluación a dos revistas de forma simultánea.
 6. El manuscrito se presenta ordenado de la siguiente manera: página de título, resumen del artículo en 2 idiomas, palabras claves en 2 idiomas, cuerpo del manuscrito, bibliografía.
 7. Las palabras claves deberán presentarse en 2 idiomas, no mas de 6 palabras claves, evitar términos generales, estas deben ser reconocidas por "Medical Subject Headings" de la Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos, puede encontrarla en: <http://www.nlm.nih.gov/mesh/>, también puede usar el DeCS (Descriptores en Ciencias de la Salud) de la biblioteca BIREME, puede encontrarlo en : <http://decs.bvs.br/E/decs2018e.htm>
 8. Las referencias bibliográficas deberán ser elaboradas según el Estilo Vancouver la cual sigue las recomendaciones para la conducta, presentación de informes, edición y publicación de trabajo académico en revistas médicas(recomendaciones del ICMJE), estas recomendaciones se basan en el NISO Z30.29-2005(R2010) , la cual indica que las referencias bibliograficas deben numerarse consecutivamente en orden de aparición en el texto, deben ser identificas en números arábigos entre paréntesis (1).

Los ejemplos de los distintos formatos de referencia bibliográfica puede encontrarse en: Citing Medicine , también puede consultar en el siguiente Link : Lista de ejemplos de referencias basado en Citing medicine

Página de título

- Título: conciso, específico y sin abreviaturas, debe de ser redactado en 2 idiomas.
- Autores: nombre completo del autor(es).
- Nombre de departamento o institución: lugar donde el autor perteneció durante la elaboración del trabajo, ciudad y país.
- Dirección ORCID: lo puede obtener de manera gratuita en el siguiente enlace <https://orcid.org/>
- Resumen: comunica en forma rápida y precisa el contenido básico del artículo sin tener que recurrir al resto de la información.
- Palabras claves: no mayor de 6 palabras claves
- Enumerar: todas las páginas, cuadros y figuras.
- Fuentes de ayuda: persona o instituciones que brindaron ayuda durante la elaboración de la publicación.

TIPOS DE ARTICULOS

Puede observar tipos de artículos de forma detallada, en nuestra página:www.revistamedicasinergia.com

1. **Artículos de investigación original**
2. **Revisiones bibliográficas**
3. **Reporte de casos**

4. **Artículo especial**
5. **Carta al director/editor**

OBLICACIONES DEL AUTOR

- **Responsabilidades éticas:** el Código Ético se encuentra en: www.revistamedicasinergia.com
- **Confidencialidad:** cada autor es responsable de seguir los protocolos establecidos y permisos del centro de salud para acceder a los datos de las historias clínicas y poder realizar este tipo de publicación con finalidad de investigación/divulgación para la comunidad por lo que deberán declarar el cumplimiento de esta exigencia. El autor tiene la obligación de garantizar que se ha cumplido con haber informado a todos los pacientes incluidos en el estudio y obtener el consentimiento informado por escrito para participar en el mismo.
- **Privacidad:** el autor es responsable de garantizar la privacidad de los pacientes protegiendo su identidad tanto en la redacción de su artículo como en las imágenes.
- **Autoría:** en la lista de autores deben figurar únicamente aquellas personas que han contribuido intelectualmente al desarrollo del trabajo.
- **Conflicto de intereses:** si existe algún conflicto de interés, el autor debe de reportarlo mediante el correo electrónico :revistamedicasinergia@gmail.com
- **Publicación redundante o duplicada:** la revista solo aceptará artículos originales.

PRESENTACION DE MANUSCRITO:

- Página de título (título en 2 idiomas, nombre del autor , lugar de trabajo, ciudad y país del autor, dirección ORCID, resumen en 2 idiomas, palabras claves 2 idiomas).
- Introducción, cuerpo de la publicación, discusión, conclusiones, referencias bibliográficas (la estructura depende del tipo de artículo a publicar).
- Todos los trabajos deben ser enviados en formato digital en Word para Windows ®, los títulos con letra Arial #14 - negrita, el contenido en Arial #11, con espacio 1,15.
- Página tamaño carta. Los cuadros deben de ser realizadas en Word con letras Arial#11 y contener su título respectivo en Arial #11.
- Las figuras o dibujos deben de ir con su respectivo título en Arial #11.
- El autor en caso de ser necesario, deberá presentar todas las fuentes de información originales. La publicación debe ir estructurada de la siguiente manera (puede tener alguna pequeña variación, dependiendo del artículo a publicar).
- Resumen: 250 palabras máximo, con una descripción del trabajo, material, métodos utilizados, resultados principales y conclusiones relevantes. Este resumen deben de ir en 2 idiomas. No debe usar abreviaturas.
- Palabras claves: no más de 6 palabras claves redactadas en 2 idiomas.
- Introducción: es el texto donde se plantean las hipótesis, y se contesta las preguntas: como y porque de la publicación. Sin olvidar la mención del objetivo principal. Evitando los resúmenes de los resultados.
- Métodos: se mencionan los materiales utilizados, criterios de inclusión y exclusión de los participantes, diseño del estudio, composición y característica de muestras estudiadas.
- Resultados: los resultados deben seguir una secuencia lógica y concordante, en el texto, cuadros, figuras y tablas. Deben ser claras y concisas.
- Discusión: es un análisis de datos obtenidos de la investigación. Se expondrá si los resultados solventan las conclusiones. No se repite información mencionada en introducción ni resultados. Además, se valora si se cumplieron con los objetivos primarios y secundarios.
- Agradecimientos: menciona persona o instituciones que brindaron ayuda durante la elaboración de la publicación.
- Elaboración de referencias bibliográficas: elaboradas según el **Estilo Vancouver**
- Cuadros, figuras y tablas: deben ser explicativos, claros con título y numeración consecutiva correspondiente.

SISTEMA DE ARBITRAJE Y PROCESO DE EVALUACION DE LOS ARTICULOS

Solo se aceptarán manuscritos originales e inéditos. Los manuscritos enviados a Revista Médica Sinergia, están sujetos a una serie de pasos previos a su publicación.

Primer paso: Comité Editorial revisa que el manuscrito cumpla con las normas relativas a estilo y contenido indicadas en las instrucciones a los autores. Si faltara algún contenido, el manuscrito se devuelve al autor para que lo pueda completar. Cuando el manuscrito cumpla a cabalidad con las normas de publicación y presentación, será enviado al Comité Científico para verificar la calidad del contenido científico y temática. Una vez que este manuscrito sea aprobado y se conozca el área de la especialidad del trabajo, podrá pasar al siguiente paso.

Segundo paso: todos los manuscritos serán sometidos al proceso de evaluación por el sistema de revisión por pares externos, el manuscrito será enviado a dos revisores externos (propuestos por el Comité Científico). Estos revisores son anónimos y ajenos al Consejo Editorial y Comité Científico, la evaluación se realizará según el modelo doble ciego. Los revisores tendrán un plazo no mayor de 4 semanas para expresar sus opiniones. La valoración incidirá en el interés del manuscrito, contribución al conocimiento del tema tratado, novedades aportadas, juicio crítico desarrollado, referencias bibliográficas, correcta redacción, etc. Los revisores podrán indicar recomendaciones, si las hubiera, para su posible mejora. Para que un manuscrito sea considerado a publicar, este deberá cumplir con dictamen positivo de los dos revisores. Si un dictamen es positivo y el otro negativo, se buscará un tercer revisor. Si el dictamen de este es negativo, el manuscrito no se publicará, pero si es positivo se procede a su publicación.

Tercer paso: basándose en las recomendaciones de los revisores; el administrador o coordinador comunicará al autor principal (en un plazo no mayor a 30 días hábiles y vía correo electrónico) el resultado de la revisión, este resultado puede ser:

1. Aceptación sin observaciones
2. Aceptación con observaciones o cambios menores
3. Rechazado

La tasa de aceptación es del 40 %, si el manuscrito ha sido aprobado con modificaciones, los autores deberán reenviar una nueva versión del manuscrito, en un plazo no mayor de 48 horas, en el cual se deberá realizar los cambios pertinentes, atendiendo a las demandas y sugerencias de los revisores.

Cuarto paso: una vez el manuscrito sea enviado con las modificaciones sugeridas; el Consejo Editorial, finalmente se pronunciará y dará la decisión final, apoyados en el dictamen del Comité Científico y los revisores. Esta última decisión es inapelable.

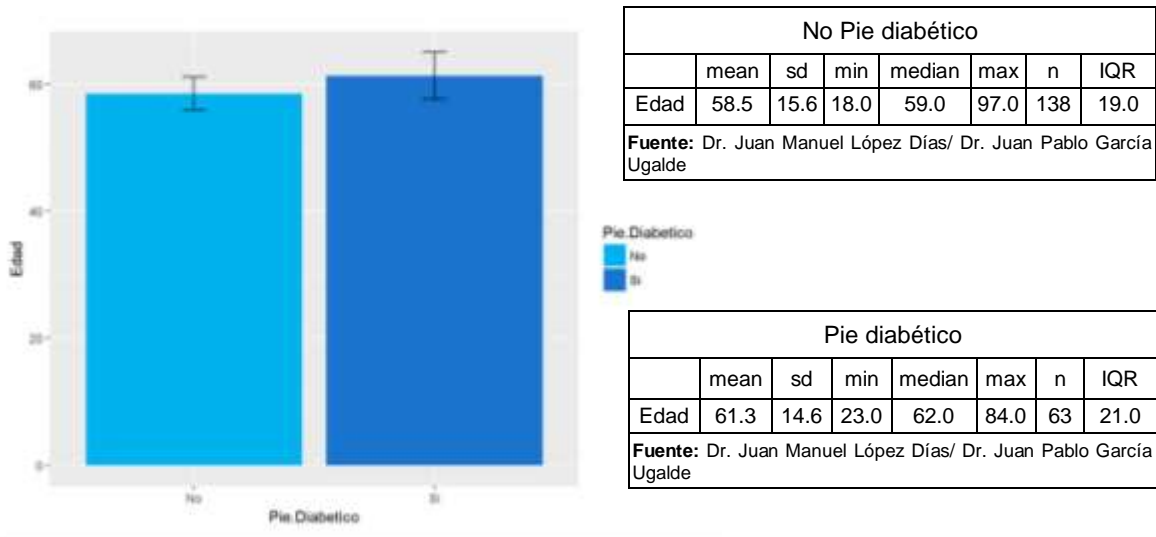
Quinto paso: el administrador o coordinador enviará el resultado final al autor. Si el dictamen final es positivo, se procederá a la publicación. En este paso NO se podrá realizar modificaciones en la publicación.

Mayor información: <http://revistamedicasinergia.com>

Correo: revistamedicasinergia@gmail.com

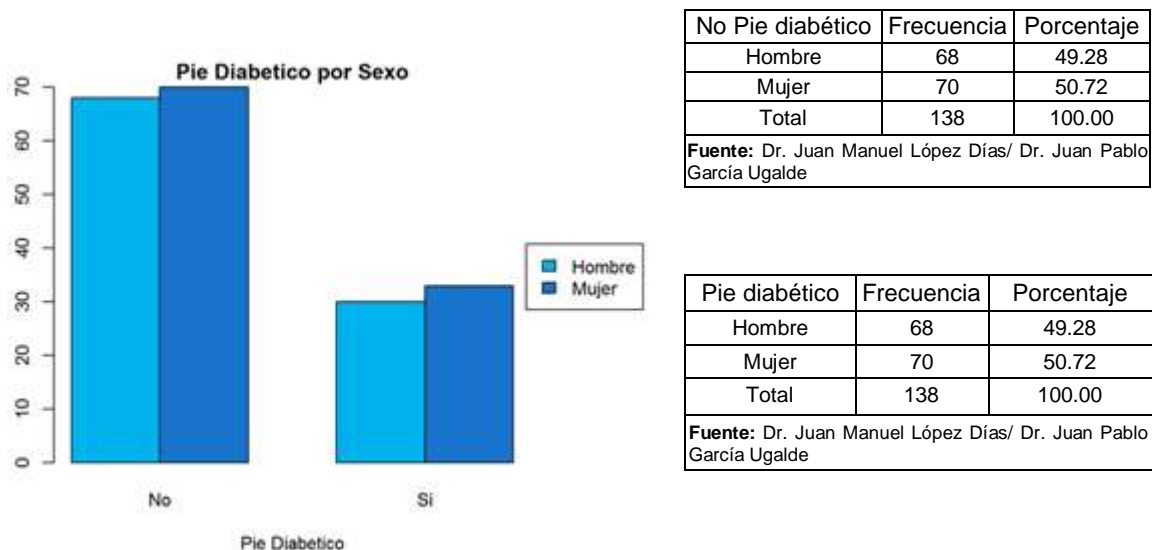
ANEXO

GRAFICO 1. Análisis de Asociación por Edad



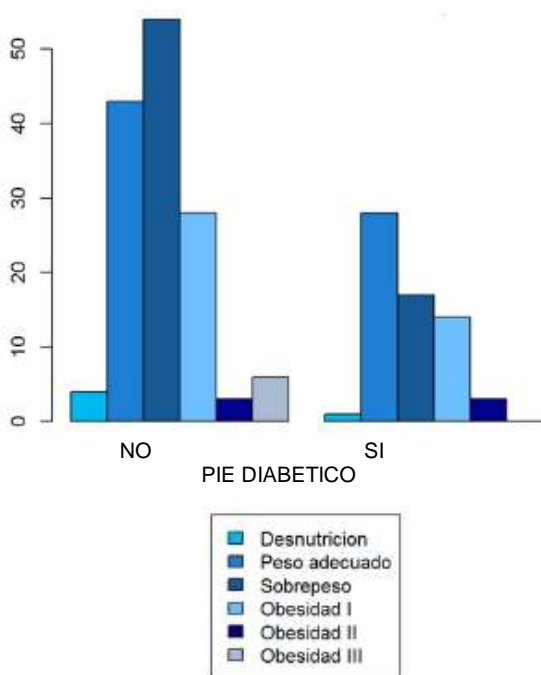
Fuente: Dr. Juan Manuel López Días/ Dr. Juan Pablo García Ugalde

GRAFICO 2. Análisis de Asociación por Sexo



Fuente: Dr. Juan Manuel López Días/ Dr. Juan Pablo García Ugalde

GRAFICO 3. Indice de masa corporal por categorias



No Pie diabético	Frecuencia	Porcentaje
Desnutrición	4	2.899
Peso adecuado	43	31.159
Sobrepeso	54	39.130
Obesidad I	28	20.290
Obesidad II	3	2.174
Obesidad III	6	4.348
Total	138	100.000

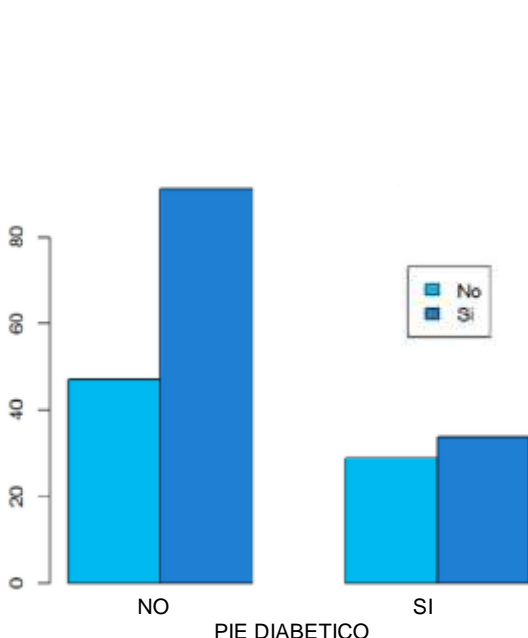
Fuente: Dr. Juan Manuel López Días/ Dr. Juan Pablo García Ugalde

Pie diabético	Frecuencia	Porcentaje
Desnutrición	1	1.587
Peso adecuado	28	44.444
Sobrepeso	17	26.984
Obesidad I	14	22.222
Obesidad II	3	4.762
Obesidad III	0	0.000
Total	63	100.000

Fuente: Dr. Juan Manuel López Días/ Dr. Juan Pablo García Ugalde

Fuente: Dr. Juan Manuel López Días/ Dr. Juan Pablo García Ugalde

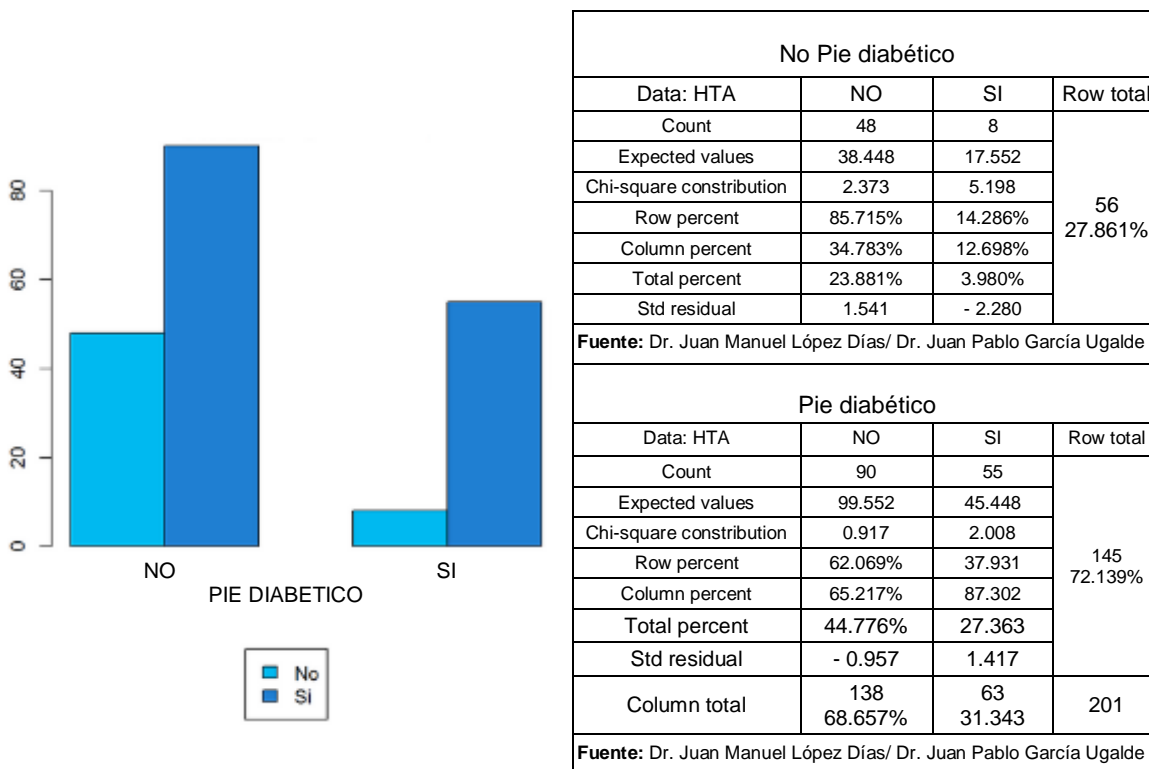
GRAFICO 4. Pie diabético por sobrepeso



No Pie diabético			
Data: sobrepeso	NO	SI	Row total
Count	47	29	76 37.811%
Expected values	52.179	23.821	
Chi-square contribution	0.514	1.126	
Row percent	61.842%	38.158%	
Column percent	34.058%	46.032%	
Total percent	23.383%	14.428%	
Std residual	0.717	1.061	
Fuente: Dr. Juan Manuel López Días/ Dr. Juan Pablo García Ugalde			
Pie diabético			
Data sobrepeso	NO	SI	Row total
Count	91	34	125 62.189%
Expected values	85.821	39.179	
Chi-square contribution	0.313	0.685	
Row percent	72.800%	27.200%	
Column percent	65.942%	53.968%	
Total percent	45.274%	16.915%	
Std residual	0.559	0.827	
Column total	138 68.657%	63 31.343%	201
Fuente: Dr. Juan Manuel López Días/ Dr. Juan Pablo García Ugalde			

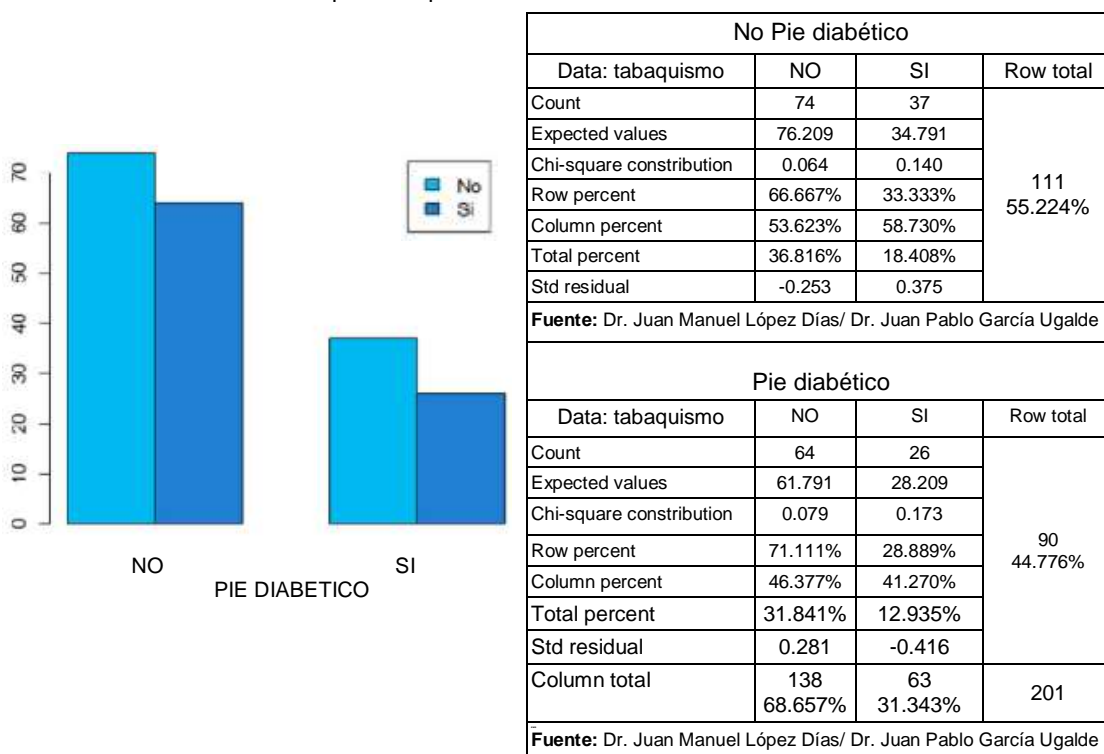
Fuente: Dr. Juan Manuel López Días/ Dr. Juan Pablo García Ugalde

GRAFICO 5. Pie diabético por HTA



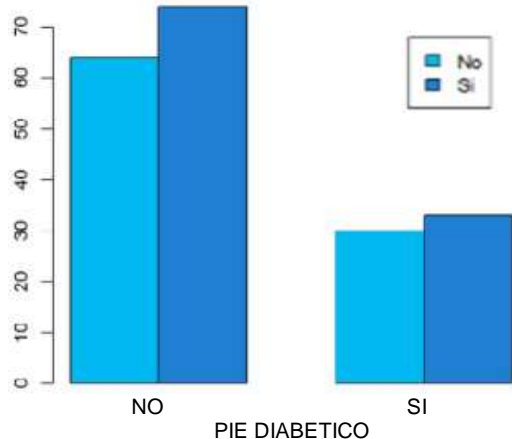
Fuente: Dr. Juan Manuel López Díaz/ Dr. Juan Pablo García Ugalde

GRAFICO 6. Pie diabético por tabaquismo



Fuente: Dr. Juan Manuel López Díaz/ Dr. Juan Pablo García Ugalde

GRAFICO 7. Pie diabético



No Pie diabético			
Data: dislipidemia	NO	SI	Row total
Count	64	30	94 16.766%
Expected values	64.537	29.463	
Chi-square contribution	0.004	0.010	
Row percent	68.085	31.915%	
Column percent	46.377	47.619%	
Total percent	31.841	14.925%	
Std residual	-0.067	0.099	
Fuente: Dr. Juan Manuel López Díaz/ Dr. Juan Pablo García Ugalde			
No Pie diabético			
Data: dislipidemia	NO	SI	Row total
Count	74	33	107 53.234%
Expected values	73.463	33.537	
Chi-square contribution	0.004	0.009	
Row percent	69.159%	30.841%	
Column percent	53.623%	52.381%	
Total percent	36.816%	16.418%	
Std residual	0.063	-0.093	
Column total	138 68.657%	63 31.343%	201
Fuente: Dr. Juan Manuel López Díaz/ Dr. Juan Pablo García Ugalde			

Fuente: Dr. Juan Manuel López Díaz/ Dr. Juan Pablo García Ugalde

PUBLIQUE CON NOSOTROS



RMS

Revista MÉDICA Sinergia

La publicación científica contribuye al desarrollo de la sociedad

Al publicar artículos se muestra la fortaleza en investigación

Por ello lo invitamos a publicar con nosotros

Contáctanos:



E-mail: revistamedicasinergia@gmail.com

Encuétranos en: www.revistamedicasinergia.com



Indexada en:



Índice

ARTICULO DE INVESTIGACION

Factores de riesgo cardiovasculares asociados a pie diabético.....4

Dr. Juan Manuel López Díaz

Dr. Juan Pablo García Ugalde

ARTICULO DE REVISION

MEDICINA INTERNA

Esclerosis tuberosa21

Dr. Marco Tulio Gómez Cerdas

Dr. Johnny Alejandro Vargas Morales

OFTALMOLOGÍA

Retinopatía del prematuro.....38

Dr. Federico Cortés Bejarano

Dra. Estefany Isabel Cortés Morales

Dra. Daniela Duarte Núñez

Dra. Jazmín Victoria Quesada Campos

VASCULAR PERIFÉRICO

Tromboflebitis Superficial.....50

Dra. Mariana Brenes Artavia

INSTRUCCIONES DE PUBLICACIÓN.....58

Indexada en:

