

ISSN 2683-1422



Casos y revisiones de salud



Facultad de Estudios Superiores Zaragoza, UNAM

Vol. 5, No. 2, julio-diciembre, 2023



Facultad de Estudios
Superiores Zaragoza



Dr. Víctor Manuel Mendoza Núñez
Editor en jefe

Consejo Editorial

Dra. Martha A. Sánchez Rodríguez
Dr. Juan Garduño Espinosa
Dr. Luis Alberto Vargas Guadarrama
Dr. Noé Contreras González
Dra. Rosa Diana Hernández Palacios

Dra. Beatriz Hernández Monjaraz
Coordinadora editorial

Mtra. Beatriz Isabel García Martínez
Asistente editorial

Dr. José Miguel Sánchez Nieto
Asistente editorial

Mtra. Catalina Armendáriz Beltrán
Diseño y cuidado editorial

Lic. Raziell Leños Castillo
Diseño de Portada

Mtra. Alma Gopar Silva
Revisión de originales en inglés



@RevistaCyRS

Casos y revisiones de salud



Volumen 5, Número 2

CONTENIDO

EDITORIAL

Tipos de revisiones sistemáticas para la síntesis del conocimiento científico 5

Types of systematic reviews for the synthesis of scientific knowledge

Víctor Manuel Mendoza-Núñez

CASOS CLÍNICOS

Rehabilitación bucodental con obturador palatino y prótesis total inferior en un paciente con con antecedente de ameloblastoma. Caso clínico 9

Oral rehabilitation with palatal obturator and lower total prosthesis in a patient with a history of ameloblastoma. Case report

Itzel Abigail Montiel-Garcés y Nayely Alejandra Fernández-Mendiola

Efecto del resveratrol sobre los marcadores de estrés oxidante y las funciones cognitivas en un adulto mayor con diabetes mellitus tipo 2. Caso clínico 15

Effect of resveratrol on oxidant stress markers and cognitive functions in an older adult with type 2 diabetes mellitus. Clinical case

Christian García-García y Mirna Ruiz-Ramos

REVISIONES

Eficacia de thiamidol tópico para el tratamiento de melasma en comparación con otros tratamientos. Una revisión sistemática 23

Efficacy of topical thiamidol for the treatment of melasma compared to other treatments. A systematic review

Brenda Evelia Sánchez-Bello y Martha A. Sánchez-Rodríguez

Eficacia de la viloxazina oral de liberación prolongada (SPN-812) como tratamiento para el Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad en niños y adolescentes. Una revisión sistemática y meta-análisis 41

Efficacy of extended-release oral viloxazine (SPN-812) as a

Revista Casos y Revisiones de Salud, Volumen 5, Número 2 (julio-diciembre 2023), es una publicación semestral, editada por la Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad Universitaria, Alcaldía Coyoacán, C.P. 04510, Ciudad de México, a través de la Facultad de Estudios Superiores Zaragoza, Campus I, Av. Guelatao #66, Col. Ejército de Oriente, Alcaldía Iztapalapa, C.P. 09230, Ciudad de México, Tels.: 56230700 ext. 30770, <http://cyrs.zaragoza.unam.mx/>, Correo electrónico: mendovic@unam.mx. Editor responsable: Dr. Víctor Manuel Mendoza Núñez. Certificado de Reserva de Derechos al Uso Exclusivo del Título No. 04-2017-090413434100-203, ISSN: 2683-1422 ambos otorgados por el Instituto Nacional del Derecho de Autor, Responsable de la última actualización de este número Catalina Armendáriz Beltrán, Facultad de Estudios Superiores Zaragoza, Av. Guelatao # 66, Col. Ejército de Oriente, Alcaldía Iztapalapa, C.P. 09230, Ciudad de México, México, fecha de la última modificación, 20 de diciembre de 2023. Esta página puede ser reproducida con fines no lucrativos, siempre y cuando no se mutile, se cite la fuente completa y su dirección electrónica. De otra forma requiere permiso previo de la institución.



Facultad de Estudios
Superiores Zaragoza



Dr. Víctor Manuel Mendoza Núñez
Editor en jefe

Consejo Editorial

Dra. Martha A. Sánchez Rodríguez
Dr. Juan Garduño Espinosa
Dr. Luis Alberto Vargas Guadarrama
Dr. Noé Contreras González
Dra. Rosa Diana Hernández Palacios

Dra. Beatriz Hernández Monjaraz
Coordinadora editorial

Mtra. Beatriz Isabel García Martínez
Asistente editorial

Dr. José Miguel Sánchez Nieto
Asistente editorial

Mtra. Catalina Armendáriz Beltrán
Diseño y cuidado editorial

Lic. Raziell Leños Castillo
Diseño de Portada

Mtra. Alma Gopar Silva
Revisión de originales en inglés



@RevistaCyRS

Casos y revisiones de salud



Volumen 5, Número 2

CONTENIDO

treatment for Attention Deficit Hyperactivity Disorder in children and adolescents. A systematic review and meta-analysis
Mario Jaasiel López-Cruz y Alicia Arronte-Rosales

Bases moleculares del efecto la restricción calórica sobre la activación de sirtuina-1 y la longevidad. Una revisión narrativa 54
Molecular basis of the effect of caloric restriction on sirtuin-1 activation and longevity. A narrative review
Fernanda Cortés-Palma, Daniela Tehozol-Limón y Roger Gutiérrez-Juárez

Características clínicas y diagnóstico genético de la Enfermedad de von Willebrand. Una revisión narrativa 75
Clinical characteristics and genetic diagnosis of von Willebrand Disease. A narrative review
Dulce Lizbeth Ávila-Vázquez, Guadalupe Gómez-Villalobos y Gabriela Figueroa-González

METODOLOGÍA

Estrategias para llevar a cabo una revisión sistemática rápida 90
Strategies for conducting a rapid systematic review
Víctor Manuel Mendoza-Núñez, Martha A. Sánchez-Rodríguez, Beatriz Isabel García-Martínez y Lizett Castrejón-Delgado

RESEÑA DE LIBRO

Atlas de Odontología Infantil para Pediatras y Odontólogos 111
Lilia Adriana Juárez-López

ARTE, LITERATURA, MÚSICA Y SALUD

La tuberculosis en el arte. “Como vivió y mostró la tuberculosis el Pintor Cristóbal Rojas” 113
Tuberculosis in art. “How the Painter Cristóbal Rojas lived and showed tuberculosis”
M. en C. Jesús Aguilar-Castro

INSTRUCCIONES PARA AUTORES

117

Revista Casos y Revisiones de Salud, Volumen 5, Número 2 (julio-diciembre 2023), es una publicación semestral, editada por la Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad Universitaria, Alcaldía Coyoacán, C.P. 04510, Ciudad de México, a través de la Facultad de Estudios Superiores Zaragoza, Campus I, Av. Guelatao #66, Col. Ejército de Oriente, Alcaldía Iztapalapa, C.P. 09230, Ciudad de México, Tels.: 56230700 ext. 30770, <http://cyrs.zaragoza.unam.mx/>, Correo electrónico: mendovic@unam.mx. Editor responsable: Dr. Víctor Manuel Mendoza Núñez. Certificado de Reserva de Derechos al Uso Exclusivo del Título No. 04-2017-090413434100-203, ISSN: 2683-1422 ambos otorgados por el Instituto Nacional del Derecho de Autor, Responsable de la última actualización de este número Catalina Armendáriz Beltrán, Facultad de Estudios Superiores Zaragoza, Av. Guelatao # 66, Col. Ejército de Oriente, Alcaldía Iztapalapa, C.P. 09230, Ciudad de México, México, fecha de la última modificación, 20 de diciembre de 2023. Esta página puede ser reproducida con fines no lucrativos, siempre y cuando no se mutile, se cite la fuente completa y su dirección electrónica. De otra forma requiere permiso previo de la institución.

Comité Editorial

C.D. Esp. ANDRÉS ALCAUTER ZAVALA
FES ZARAGOZA, UNAM

CD. NADIA YAMILET AGUIRRE SIGALA
FES ZARAGOZA, UNAM

CD. Esp. LAURA ELENA ALLENDE TREJO
FES ZARAGOZA, UNAM

DRA. SOCORRO AÍDA BORGES YÁÑEZ
FACULTAD DE ODONTOLOGÍA, UNAM

Q.B.P. MARÍA VIRGINIA GONZÁLEZ DE LA FUENTE
FES ZARAGOZA, UNAM

DR. JOSÉ ANTONIO TREJO LÓPEZ
HOSPITAL GENERAL I. ZARAGOZA, ISSSTE

DRA. MARÍA DEL CARMEN AGUILAR ESPÍNDOLA
FES ZARAGOZA, UNAM

DR. EFRAÍN ABSALÓN MEDINA VILLASEÑOR
FES ZARAGOZA, UNAM

DRA. BEATRIZ HERNÁNDEZ MONJARAZ
FES ZARAGOZA, UNAM

DRA. IRMA ARACELI ABURTO LÓPEZ
FES ZARAGOZA, UNAM

DRA. DOLORES PATRICIA DELGADO JACOBO
FES ZARAGOZA, UNAM

MTRA. CRISTINA FLORES BELLO
FES ZARAGOZA, UNAM

MTR. JULIO CÉSAR CADENA ESTRADA
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA
IGNACIO CHÁVEZ

MTRA. DIANA PÉREZ MORÁN
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI, IMSS

DRA. VIRGINIA REYES AUDIFFRED
ENEO, UNAM

DRA. ANA MARÍA LARA BARRÓN
FES IZTACALA, UNAM

MTRA. ELSA CORREA MUÑOZ
FES ZARAGOZA, UNAM

MTRA. MARIANA ISABEL VALDÉS MORENO
FES ZARAGOZA, UNAM

DRA. MIRNA RUIZ RAMOS
FES ZARAGOZA, UNAM

DRA. RAQUEL RETANA UGALDE
FES ZARAGOZA, UNAM

MTRA. BEATRIZ ISABEL GARCÍA MARTÍNEZ
FES ZARAGOZA, UNAM

DR. EDELMIRO SANTIAGO OSORIO
FES ZARAGOZA, UNAM

DR. JOSÉ MIGUEL SÁNCHEZ NIETO
FES ZARAGOZA, UNAM

DRA. MARÍA TERESA DE JESÚS ZARAGOZA MENESES
FES ZARAGOZA, UNAM

DR. ROBERTO MENDOZA SERNA
FES ZARAGOZA, UNAM

DR. MIGUEL ÁNGEL VILLA RODRÍGUEZ
FES ZARAGOZA, UNAM



Tipos de revisiones sistemáticas para la síntesis del conocimiento científico

Types of systematic reviews for the synthesis of scientific knowledge

Víctor Manuel Mendoza-Núñez¹

¹Editor en Jefe de la Revista *Casos y Revisiones de Salud*

INTRODUCCIÓN

Una síntesis del conocimiento científico confiable es resultado de la investigación bibliográfica exhaustiva y sistemática, que permite seleccionar los estudios primarios publicados en revistas internacionales con factor de impacto y literatura gris, que cumplen con criterios metodológicos rigurosos y responden a una pregunta de investigación sobre un tema específico. Al respecto, es importante aclarar que se denominan como Revisiones Sistemáticas a las investigaciones secundarias, cuya unidad de análisis son los estudios originales primarios, enfocadas a responder una pregunta de investigación específica (PICO y sus variantes), a partir de una metodología estructurada (PRISMA, *Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analysis*) que permite identificar, seleccionar y valorar críticamente de manera integral (todos los estudios) y diferenciada (contrastar métodos y hallazgos entre estudios) los resultados que responden a la pregunta de investigación, con el propósito de presentar una síntesis de la evidencia científica para la toma de decisiones, además de identificar vacíos en el conocimiento, heterogeneidad y confiabilidad de los métodos y tipos de intervención para futuras investigaciones.¹⁻³

Además de la metodología PRISMA, propuesta en 2009 y actualizada en 2020 para las Revisiones Sistemáticas, se han desarrollado otros métodos que permiten ampliar las posibilidades para obtener una síntesis del conocimiento con fines especí-

ficos. En este sentido, algunas organizaciones académicas, tales como, (i) la Colaboración Campbell (www.campbellcollaboration.org/), (ii) el Instituto Joanna Briggs (<https://jbi.global/>), (iii) la Colaboración BEMÉ (www.bemecollaboration.org/) y (iv) Cochrane (<https://www.cochranelibrary.com/es/>) entre otras, han establecido algunos elementos metodológicos particulares acordes con el enfoque de la Asociación Científica (por ejemplo, educación en el caso de BEMÉ). Al respecto, además del Manual Cochrane, otras guías metodológicas para revisiones sistemáticas incluyen el manual del “*Centre for Reviews and Dissemination*”, el manual del “*Joanna Briggs Institute*”, y las guías de la Agencia de Calidad e Investigación en Salud (AHRQ, Agency for Healthcare Research and Quality's), del “*National Institute for Health and Care Excellence (NICE) -United Kingdom*” y “*Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) -Scotland*”.^{4,5}

Es importante aclarar que la metodología de las Revisiones Sistemáticas no se limita al ámbito de la salud, ya que en la actualidad existen un número considerable de estudios publicados en los ámbitos de las Ciencias Sociales y Jurídicas (Comunicación, Marketing, Administración y Dirección de Empresas, Economía, Derecho, Ciencias Políticas, Educación, Psicología, Antropología, Sociología, Demografía), Ingeniería, Ciencias Ambientales, Ecología, Biología Evolutiva, entre otras.⁶

Correspondencia: Dr. Víctor Manuel Mendoza-Núñez
Email: mendovic@unam.mx

Mendoza-Núñez VM. Tipos de revisiones sistemática para la síntesis del conocimiento científico. *CyRS*. 2023; 5(2): 5-8
<https://doi.org/10.22201/fesz.26831422e.2023.5.2.1>

TIPOS DE REVISIONES SISTEMÁTICAS

Actualmente, se reconocen las siguientes opciones metodológicas de Revisiones Sistemáticas: (i) Revisión Sistemática “Convencional” (*Systematic Review*); (ii) Revisiones Sistemática Rápidas (*Rapid Reviews*); (iii) Revisiones Sistemáticas Vivas (*Living Systematic Reviews*); (iv) Revisiones Sistemáticas de Casos Clínicos (*Systematic Review of Case Reports*); (v) Revisiones Sistemáticas y Meta-análisis con Comparaciones Múltiples o en Red (*Network Meta-Analysis*); (vi) Revisiones Panorámicas o de Alcance (*Scoping Reviews*); (vii) Mapas de brecha de la evidencia (*Evidence Gap Maps*); (viii) Revisión de Revisiones sistemáticas (*Umbrella Reviews*); (ix) Resúmenes Epistemónicos (Figura 1).⁷⁻¹⁰

of Case Reports); (v) Revisiones Sistemáticas y Meta-análisis con Comparaciones Múltiples o en Red (*Network Meta-Analysis*); (vi) Revisiones Panorámicas o de Alcance (*Scoping Reviews*); (vii) Mapas de brecha de la evidencia (*Evidence Gap Maps*); (viii) Revisión de Revisiones sistemáticas (*Umbrella Reviews*); (ix) Resúmenes Epistemónicos (Figura 1).⁷⁻¹⁰



Figura 1. Clasificación metodológica de revisiones sistemáticas para la síntesis del conocimiento científico

Por otro lado, las Revisiones Sistemáticas también son clasificadas por su objetivo clínico, epidemiológico o necesidad de un conocimiento específico, entre las que destacan las siguientes: (i) Etiología (factores de riesgo); (ii) Prevalencia e incidencia; (iii) Diagnóstico (sensibilidad, especificidad y valor predictivo); (iv) Tratamiento o intervención; (v) Pronóstico; (vi) Evaluaciones económicas; (vii) Evaluaciones metodológicas; (viii) Investigación cualitativa (Figura 2).¹⁰⁻¹³

En este marco, todas las modalidades de Revisiones Sistemáticas deben cumplir con los lineamientos metodológicos generales establecidos para obtener una síntesis del conocimiento científico confiable, tales como: (i) proponer una pregunta de investigación; (ii) llevar a cabo una revisión sistematizada en las plataformas científicas de mayor reconocimiento y otras fuentes de literatura (literatura gris); (iii) transparencia metodológica; (iv) búsqueda y selección de artículos de manera ciega y



Figura 2. Clasificación clínica, epidemiológica o necesidad de un conocimiento específico de las revisiones sistemáticas en el ámbito de la salud.

“por pares”; (v) explicitar el número, tipo y fecha de plataformas científicas consultadas, (vi) explicitar las palabras clave y estrategia de búsqueda, (vii) evaluar el sesgo metodológico de los estudios; (viii) presentar una síntesis ordenada y sistematizada del conocimiento en cuadros, (ix) llevar a cabo un análisis integral y diferenciado de los hallazgos de los estudios que cumplan los criterios de elegibilidad y (x) precisar las implicaciones clínica para la toma de decisiones y de investigación para futuros estudios.

En este contexto, el propósito de la presente Editorial se limita a mencionar los tipos de Revisiones Sistemáticas, cuyos objetivos y características serán presentadas en la sección de “Artículos de Metodología de la Revista Casos y Revisiones de Salud”. En este sentido, iniciaremos con las Revisiones Sistemáticas Rápidas y en los próximos números de la revista se presentarán las otras modalidades.

AGRADECIMIENTOS

El artículo es parte del material de apoyo didáctico elaborado por la Red Académica Asesora de Revisiones Sistemáticas de la FES Zaragoza, UNAM (RAARS), financiada por la Dirección General de Asuntos del Personal Académico, UNAM, proyecto PAPIIME PE210523

REFERENCIAS

1. Sgarbossa N, Ibáñez Cobaisse M, González Cianciulli G, Bracchiglione J, Franco JVA. Revisiones sistemáticas: conceptos clave para profesionales de la salud. *Medwave*. 2022;22(9). doi: 10.5867/medwave.2022.09.2622.
2. Schuller-Martínez B, Meza N, Pérez-Bracchiglione J, Franco JVA, Loezar C, Madrid E. Graficando el cuerpo de la evidencia: lo esencial para comprender el enfoque de los mapas de brecha de evidencia. *Medwave*. 2021;21(3):e8164. doi:10.5867/medwave.2021.03.8164.
3. Labarca G, Uribe JP, Majid A, Folch E, Fernandez-Bussy S. Como interpretar una revisión sistemática con comparaciones múltiples o network metaanálisis [How to interpret systematic reviews with multiple comparisons or network meta-analysis]. *Rev Med Chil*. 2020 Jan;148(1):109-117. Spanish. doi: 10.4067/S0034-98872020000100109.

4. Kolaski K, Logan LR, Ioannidis JPA. Guidance to best tools and practices for systematic reviews. *Syst Rev*. 2023;12(1):96. doi: 10.1186/s13643-023-02255-9.
5. Campbell Collaboration. Evidence synthesis tools for Campbell authors. Philadelphia, USA: Campbell Collaboration; 2023. Available from: <https://www.campbellcollaboration.org/research-resources/resources.html>
6. Universidad de Navarra. Revisiones sistemáticas: Características en Ciencias de la Salud y en Ciencias que no son de la Salud. Navarra: BIBLIOGUÍAS Universidad de Navarra; 2023. Disponible en: <https://biblioguias.unav.edu/revisionessistemáticas/tipo-de-revisiones>
7. Cruzat B, Reveco-Guzmán K, Encina-Meneses M, Ortiz-Muñoz L, Bracchiglione J. Abordando el cuerpo de evidencia: conceptos fundamentales de los overviews. *Medwave*. 2023;23(5). doi: 10.5867/medwave.2023.05.2704.
8. Munn Z, Peters MDJ, Stern C, Tufanaru C, McArthur A, Aromataris E. Systematic review or scoping review? Guidance for authors when choosing between a systematic or scoping review approach. *BMC Med Res Methodol*. 2018;18(1):143. doi: 10.1186/s12874-018-0611-x.
9. Peters MD, Godfrey CM, Khalil H, McInerney P, Parker D, Soares CB. Guidance for conducting systematic scoping reviews. *Int J Evid Based Healthc*. 2015;13(3):141-6. doi: 10.1097/XEB.0000000000000050.
10. Dallaserra M, Moreno B, Muñoz M, Cuellar J, Villanueva J. Resumen estructurado de Revisiones Sistemáticas. (FRISBEE). *Rev Clin Periodoncia Implantol Rehabil Oral*. 2019; 12(2); 113-115.
11. Fernández-Chinguel JE, Zafra-Tanaka JH, Sergio Goicochea-Lugo S, Christopher I. Peralta ChI, Taype-Rondan A. Aspectos básicos sobre la lectura de revisiones sistemáticas y la interpretación de meta-análisis. *Acta Med Peru*. 2019;36(2):157-169.
12. Munn Z, Stern C, Aromataris E, Lockwood C, Jordan Z. What kind of systematic review should I conduct? A proposed typology and guidance for systematic reviewers in the medical and health sciences. *BMC Med Res Methodol*. 2018;18(1):5. doi: 10.1186/s12874-017-0468-4.
13. Duden GS. Challenges to qualitative evidence synthesis – Aiming for diversity and abstracting without losing meaning. *Methods Psychol*. 2021; 5:100070. doi: 10.1016/j.metip.2021.100070



Caso clínico

Rehabilitación bucodental con obturador palatino y prótesis total inferior en un paciente con antecedente de ameloblastoma. Caso clínico*Oral rehabilitation with palatal obturator and lower total prosthesis in a patient with a history of ameloblastoma. Case report***Itzel Abigail Montiel-Garcés¹ y Nayely Alejandra Fernández-Mendiola²**¹ Pasante de servicio social en Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga", de la carrera Cirujano Dentista, FES Zaragoza, UNAM² Adscrita a la Unidad Prótesis Maxilofacial, Servicio de Oncología en Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga"**RESUMEN**

Introducción. El ameloblastoma se considera una neoplasia de tipo odontogénica. Cuando su localización es en el maxilar, el tratamiento indicado es la maxilectomía. Esta extirpación de hueso maxilar, trae como secuela una comunicación oro-nasal y oro-antral, lo cual cambia el proceso fisiológico natural del sistema estomatognático. La rehabilitación protésica maxilar con defectos palatinos consiste en el uso de prótesis obturadoras palatinas que proporciona un paladar artificial, logrando una separación de cavidad nasal con cavidad oral. **Caso clínico:** Mujer de 78 años, con antecedente de ameloblastoma con patrones folicular y plexiforme en maxilar izquierdo. En 2017 fue intervenida quirúrgicamente con maxilectomía de infraestructura, dando como resultado defecto palatino clase II de Aramany. Dado lo anterior, se decidió rehabilitar a la paciente con un obturador palatino y prótesis total inferior. **Conclusiones:** La rehabilitación en pacientes con antecedentes de ameloblastoma y defectos palatinos es mediante obturadores. Es un método efectivo de restauración para recuperar funcionalidad y estética, además ayuda a recuperar la comunicación de los pacientes con la sociedad, mejorando su calidad de vida.

Palabras clave: Maxilectomía, defecto palatino, defecto clase II de Aramany

ABSTRACT

Introduction. Ameloblastoma is considered an odontogenic neoplasm. When its location is in the jaw, the indicated treatment is maxillectomy. This removal of the maxillary bone results in an oro-nasal and oro-antral communication, which changes the natural physiological process of the stomatognathic system, as it leaves as. Maxillary prosthetic rehabilitation with palatal defects consists of the use of palatal obturator prostheses that provide an artificial palate, achieving a separation of the nasal cavity from the oral cavity. **Case report.** 78-year-old woman with a history of ameloblastoma with follicular and plexiform patterns in the left maxilla. In 2017 she underwent surgery with an infrastructural maxillectomy, resulting in an Aramany class II palatal defect. Given the above, it was decided to rehabilitate the patient with a palatal obturator and total lower prosthesis. **Conclusions.** Rehabilitation in patients with a history of ameloblastoma and palatal defects is using obturators. It is an effective restoration method to recover functionality and aesthetics, and it also helps to recover patients' communication with society, improving their quality of life.

Keywords: Maxillectomy, palatal defect, Aramany class II defect

Correspondencia: Nayely Alejandra Fernández-Mendiola
E.mail: nelylex@gmail.com

Artículo recibido: 7 de marzo de 2023

Artículo aceptado: 21 de noviembre de 2023

Montiel-Garcés IA y Fernández-Mendiola NA. Rehabilitación bucodental con obturador palatino y prótesis total inferior en un paciente con antecedente de ameloblastoma. Caso clínico. CyRS. 2023; 5(2): 9-14.

<https://doi.org/10.22201/fesz.26831422e.2023.5.2.2>



INTRODUCCIÓN

La rehabilitación de defectos de maxilectomía puede plantear un desafío importante para los prostodoncistas maxilofaciales, ya que la estabilidad depende del tamaño del defecto, el soporte residual y la retención.¹

Las maxilectomías se pueden realizar por diversas causas, una de ellas es el tratamiento del ameloblastoma. En este sentido, el ameloblastoma es considerado una neoplasia de tipo odontogénico, histológicamente se considera benigno y se puede desarrollar a partir de estructuras como el esmalte, folículo dentario, ligamento periodontal o células basales del epitelio de la mucosa bucal. Los signos y síntomas son la asimetría facial y dolor que causa tanto afectaciones estéticas como funcionales. El diagnóstico se realiza mediante los signos y síntomas, además de los exámenes imagenológicos, como la ortopantomografía, la tomografía computarizada y la resonancia magnética.²

En la ortopantomografía se observan imágenes radiolúcidas, delimitadas con halo radiopaco, de aspecto quístico y expansivo, que erosiona o adelgaza la cortical; su morfología es de tipo panal de abejas de tamaño variable.³ Algunas revisiones de literatura demuestran que en el 25% de los casos se reconoce un diente retenido en el tumor.⁴ Cuando su localización es en maxilar, el tratamiento que se considera es la maxilectomía, descrita como la técnica quirúrgica de resección del maxilar y de estructuras anatómicas adyacentes. Dicho procedimiento causa un cambio repentino en el proceso fisiológico, creando comunicación oro-nasal y oro-antral, denominado defecto palatino.⁵

Aramany (2001), propone una clasificación de defectos maxilares postquirúrgicos basada en la relación al área del defecto y el remanente de piezas dentales: Clase I Resección en línea media, Clase II Resección unilateral, Clase III Resección central, Clase IV Resección antero-posterior, Clase V Resección posterior, Clase VI Resección anterior.⁶

La rehabilitación protésica maxilar consiste en el uso de prótesis obturadoras palatinas que

proporciona un paladar artificial que separa las cavidades nasal y oral; de esta forma se rehabilita parcialmente la fonación, deglución, masticación y la apariencia estética del paciente. El tratamiento rehabilitador con obturadores palatinos considera diferentes etapas posteriores al tratamiento quirúrgico, como son obturador quirúrgico, obturador transicional y obturador definitivo, cada uno teniendo un tiempo de uso establecido.^{7,8}

El obturador palatino proporciona un paladar artificial que separa las cavidades nasal y oral. Al respecto, se toman en cuenta las características ideales, la superficie de soporte, retenciones, brechas, número de dientes remanentes, tamaño de corona y raíz. Los obturadores pueden ser modificados con el tiempo, debido a cambios en el proceso residual, pérdida de dientes pilares, nuevas intervenciones quirúrgicas en el defecto o resorción del hueso alveolar.⁹

Así mismo la fabricación del bulbo obturador ayuda a introducirse lo suficiente en el defecto palatino y proporciona sellado, se realiza ahuecado para disminuir cargas a tejidos blandos, no necesariamente debe tener gran altura.¹⁰ En este marco, el propósito del presente caso clínico es presentar la experiencia de un tratamiento de rehabilitación bucodental con obturador palatino y prótesis total inferior en un paciente con ameloblastoma.

CASO CLÍNICO

Mujer de 78 años con antecedente de ameloblastoma, patrones folicular y plexiforme en maxilar izquierdo. En 2017 fue intervenida quirúrgicamente con maxilectomía de infraestructura, recibió tratamiento adyuvante con radioterapia. A la exploración intraoral, paciente desdentada total, mucosas con adecuada coloración e hidratación, lengua fisurada saburral, hiperplasia fibrosa superior anterior, defecto palatino clase II de Aramany (Figura 1).

Se realizó toma de modelos anatómicos para la elaboración de portaimpresiones individuales y posteriormente se realizó la toma de impresión

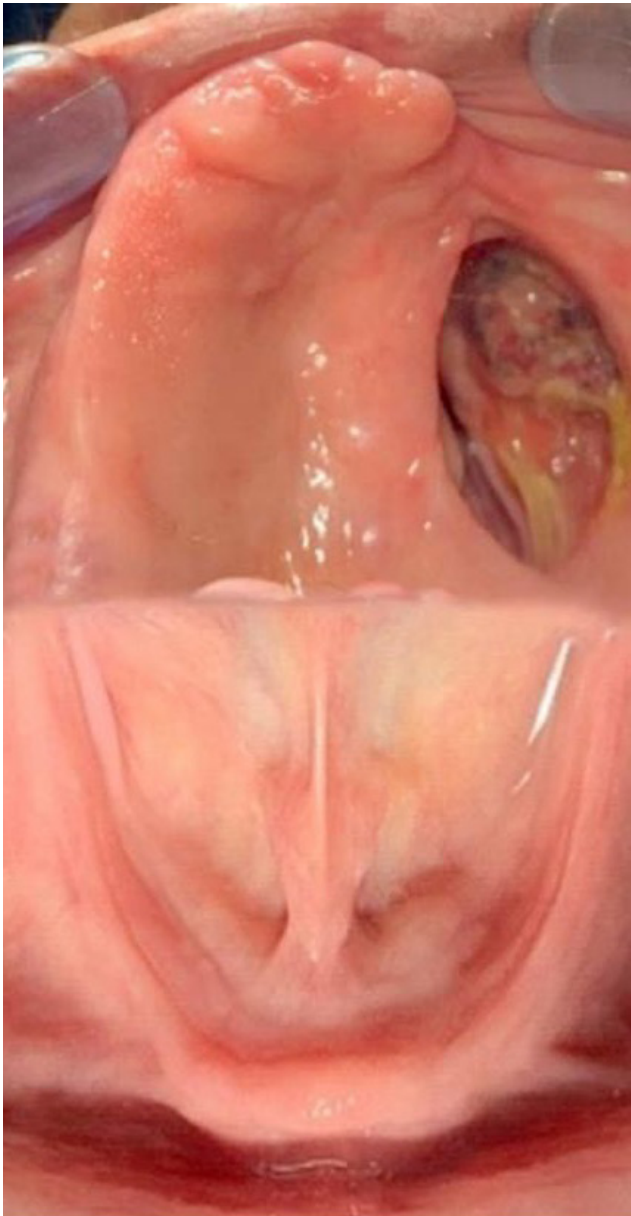


Figura 1. Fotografía intraoral. Paciente desdentada total. En la imagen se observan ambos maxilares cuyas mucosas tienen adecuada coloración e hidratación. En la arcada superior hay hiperplasia fibrosa anterior y defecto palatino clase II de Aramany del lado izquierdo.

fisiológica y realizar bases de registro, elaboración de rodillos, para tomar registro de relaciones intermaxilares de la paciente.

Una vez obtenidas las llaves de oclusión en cavidad oral de la paciente, se transfirieron los registros craneofaciales con modelos y rodillos a articulador semiajustable WhipMix para posteriormente reali-

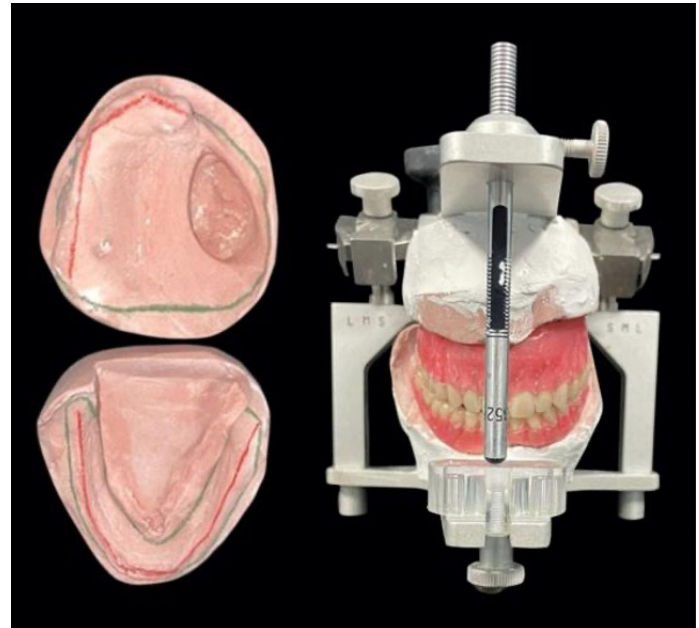


Figura 2. Modelos fisiológicos y transferencia a articulador semiajustable. Una vez obtenidas las llaves de oclusión en cavidad oral de la paciente, se transfirieron los registros craneofaciales con modelos y rodillos al articulador semiajustable WhipMix para posteriormente realizar enfilado de dientes.

zar enfilado de dientes (Figura 2). Posteriormente, se realizó prueba de dientes cera en cavidad oral, realizando ajustes pertinentes para lograr una oclusión bibalanceda. Asimismo, se caracterizan con festoneado en cera para ser procesados en acrílico termocurable.

El obturador palatino se diseñó con bulbo ahuecado para liberar densidad en maxilar, aligerando el peso del obturador para lograr buenas condiciones de retención y estabilidad (Figura 3).

Al colocarlo en la boca, se realizan ligeros desgastes sobre prótesis y obturador para eliminar zonas de presión sobre tejido mucoso, así como ajuste oclusal (Figura 4). Al final se confirma que no exista fuga de líquidos a cavidad nasal, así como pruebas de fonética, logrando entonces excelentes condiciones de función y estética.

DISCUSIÓN

El ameloblastoma representa el 11% de los casos de tumores odontogénicos, teniendo como frecuencia la mandíbula como sitio de implan-



Figura 3. Fotografías finales de obturador palatino y prótesis total inferior. Se caracterizan con festoneado en cera para ser procesados en acrílico termocurable. El obturador palatino se diseñó con bulbo ahuecado, aligerando el peso del obturador para lograr buenas condiciones de retención y estabilidad.

tación, los pacientes presentan asimetría facial, afectaciones estéticas y funcionales, algunas veces asintomáticas. Para su diagnóstico es de importancia los estudios radiológicos, donde se observa imagen radiolúcida delimitada por halo radiopaco, de aspecto quístico, mientras que el diagnóstico preciso se basa en estudios anatomopatológico por punción, aspiración con aguja o biopsia de la lesión.¹¹

En un caso similar al presentado, se observó en un paciente adulto, en el que el tumor localizado en zona superior del maxilar, donde en su análisis radiográfico fue “imagen radiolúcida de límites bien definidos entre dientes 12 y 13”, se realizó citología aspirativa, en donde no se logró precisar el diagnóstico definitivo, por lo que se llevó a cabo una intervención quirúrgica bajo

anestesia general, realizando exéresis del proceso quístico, obteniendo como resultado un ameloblastoma unikuístico. Lo anterior avala que no todos los métodos de diagnóstico son certeros, por lo que, la intervención quirúrgica es una opción eficaz en pacientes con tumores odontogénicos.

La maxilectomía consiste en el tratamiento quirúrgico donde se realiza resección del maxilar y estructuras anatómicas adyacentes a este, el tratamiento puede complementarse con radioterapia adyuvante postquirúrgica para disminuir la recurrencia de tumores benignos o malignos. La maxilectomía, como procedimiento terapéutico, deja como secuela una comunicación oro-nasal y oro-antral, denominado defecto palatino.¹²

Aramany (1978), propuso una clasificación de defectos maxilares postquirúrgicos basada en la relación del área del defecto y el remanente de piezas dentales. En este marco, al encontrarnos con un defecto palatino, se busca la rehabilitación de trastornos funcionales, masticatorios, fonéticos y estéticos.

Tal proceso de rehabilitación se divide en tres fases con objetivos diferentes:^{7,13}

- (i) Obturador quirúrgico o de primera fase, ayuda a restaurar funciones orales postquirúrgicas inmediatas.
- (ii) Obturador transicional o de segunda fase, mantiene el control del lecho quirúrgico durante la cicatrización.
- (iii) Obturador definitivo, es colocado en pacientes que presentan cicatrización completa de tejidos, proporciona un paladar artificial que separa cavidades nasal y oral, y al fabricar bulbo obturador brinda un mejor sellado para evitar paso de alimento, líquidos, aire o secreciones de cavidad nasal hacia cavidad oral y viceversa.



Figura 4. Fotografías finales intraorales. Se realizan ligeros desgastes sobre prótesis y obturador para eliminar zonas de presión sobre tejido mucoso, así como ajuste oclusal.

Para la elaboración de cualquier tipo de prótesis obturadora son importantes las condiciones de retención, estabilidad y soporte. Dichas condiciones dependen en gran parte de la cantidad de paladar restante y el contorno de la cresta alveolar remanente. En este caso se decidió diseñar un obturador de bulbo hueco para aligerar la prótesis, sin afectar la funcionalidad, tal como lo señalan otros autores.¹⁴

En este sentido, para una buena rehabilitación fonética interviene el grosor de la región palatal anterior, por lo que al ahuecar el bulbo palatino se reduce el espesor y peso de la base protésica.^{9,15}

Como toda rehabilitación protésica intraoral en pacientes edéntulos, con el tiempo existe desajuste de las prótesis por cambios fisiológicos de los tejidos, por esta razón, las citas periódicas para revisión, vigilancia y ajustes pertinentes serán siempre obligatorias.⁹

En este sentido, cuando se necesite el recambio, es aconsejable que se fabrique un nuevo obturador duplicando el existente, ya que como se trata de una paciente adulta mayor el mantener el mismo diseño puede ayudar a evitar la confusión y desadaptación que muchas veces se presenta en este tipo de pacientes, aunado a la disminución en el número de visitas al consultorio.¹⁶

CONCLUSIONES

La rehabilitación en pacientes con antecedente de ameloblastoma con defectos palatinos es mediante obturadores. Este es un método efectivo de restauración para recuperar funcionalidad y estética, además ayuda a recuperar la comunicación de los pacientes con la sociedad, me-

yorando su calidad de vida. Es necesario tener las bases de prostodoncia a nivel licenciatura y especialidad, para poder realizar una rehabilitación bucodental integral de paciente edéntulo total con defecto palatino.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos a la Dra. Anabel Ugalde Manzo por la asesoría de la elaboración del caso clínico. El manuscrito fue revisado y editado en el Programa para la Investigación Bibliográfica Científica sobre Salud (PIBCIS) de la FES Zaragoza, UNAM.

REFERENCIAS

1. Bhochhibhoya A, Acharya B, Rana SB, Sharma R, Maskey B. A Simplified Approach for Fabrication of a Lightweight Individualized Impression Tray with the Aid of Existing Obturator Prosthesis Using Lost Salt Technique. *J Prosthodont.* 2019; 28(3): 343-347. doi: 10.1111/jopr.12634.
2. Ghai S. Ameloblastoma: An Updated Narrative Review of an Enigmatic Tumor. *Cureus.* 2022; 14(8): e27734. doi: 10.7759/cureus.27734.
3. Díaz Ramos AG, Rivero Linares D, Edouarzín Curet NJ. Ameloblastoma uniuquístico en el maxilar. Informe de caso. *Revista Médica Electrónica de Ciego de Ávila.* 2023; 29(1): 1-11.
4. Estrada SM, Rodríguez LE, Lenés LA, Toledo BE. Ameloblastoma mandibular. Análisis de 8 casos. *Multimed.* 2018; 22(4): 871-82.



5. Azcue BM, Frómata NC, López RA, Cuevas VI. The maxillectomy in cases of neoplasms of facial area: Classification system of National Institute of Oncology and Radiobiology (NIOR). *Revista Cubana de Estomatología*. 2010; 47(2):189-198.
6. Aramany MA. Basic principles of obturator design for partially edentulous patients. Part I: classification. *J Prosthet Dent*. 1978;40(5):554-7. doi: 10.1016/0022-3913(78)90092-6
7. Benítez MAL, Jiménez CR, Benavides RA. Surgical prosthesis for the treatment of mid facial collapse as a consequence of maxillectomy: Two cases report. *Rev Odont Mex*. 2010,14(4):244-248.
8. Shinde B, Ranganath JG, Priya M. Hollow bulb obturator prosthesis following palatal resection: A case report. *Glob J Oral Sci*. 2018; 2(1):6-9.
9. Ali IE, Otomaru T, Sumita Y. Refabrication of an implant-retained obturator using the denture duplication technique in a bilateral maxillectomy patient with a free fibula osteocutaneous flap. *J Prosthodont Res*. 2023; 67(1): 157-60. doi: 10.2186/jpr.JPR_D_21_00126.
10. Torres TJF, Jiménez CR, Bernal AR. Prótesis Híbrida en maxilectomía total. Caso clínico. *Rev Odont Mex*. 2011;15
11. Martins Silveira F, Pereira-Prado V, Bologna-Molina R. Bases moleculares de los tumores odontogénicos benignos: revisión de la literatura en el contexto de la última clasificación de la Organización Mundial de la Salud. *Odontoesomatología*. 2022; 24(39): 1-18. doi: 10.22592/ode2022n39e315.
12. ArnulfoTorres, G and L HelenSilva. Maxilectomia parcial por Degloving en cáncer - nasosinusal Partial maxillectomy by Degloving in sinonasal cancer. *Acta Otorrinolaringol Cir Cabeza Cuello*. 2018; 42(4): 243-247. doi: 10.37076/acorl.v42i4.148.
13. Nanda K, Krishna CG, Kumar SP. Maxillary hollow obturator for rehabilitation of palatal defect: A case report. *Indian J Forensic Med Toxicol*. 2020; 14(4): 8938-8942.
14. Jarquín CEA, López EF. Articulación y percepción de /t/ en el habla de adultos mayores edéntulos y portadores de prótesis dentales totales. *Estud Filol*. 2021;(67):155-176.
15. Murakami M, Nishi Y, Shimizu T, Nishimura M. A retainer-free obturator prosthesis in a fully dentulous patient with palatal defects. *J Oral Sci*. 2020; 62(1): 122-124.
16. Padmanabhan TV, Kumar VA, Mohamed KK, Unnikrishnan N. Prosthetic rehabilitation of a maxillectomy with a two-piece hollow bulb obturator. A clinical report. *J Prosthodont*. 2011; 20(5): 397-401. doi: 10.1111/j.1532-849X.2011.00712.x.



Caso clínico

Efecto del resveratrol sobre los marcadores de estrés oxidante y las funciones cognitivas en un adulto mayor con diabetes mellitus tipo 2. Caso clínico*Effect of resveratrol on oxidant stress markers and cognitive functions in an older adult with type 2 diabetes mellitus. Clinical case***Christian García-García¹ y Mirna Ruiz-Ramos²**¹ Pasante de la carrera de QFB, FES Zaragoza, UNAM² Profesora de tiempo completo de la carrera de QFB, FES Zaragoza, UNAM**RESUMEN**

Introducción. El resveratrol es un nutraceutico que se encuentra en diversos frutos rojos y en el vino, se ha utilizado como coadyuvante en diversas patologías, ya que puede disminuir el estrés oxidante (EOx) y la inflamación crónica (IC). En este sentido, se ha observado que, tras su administración en animales, disminuye el EOx y mejora la neurogénesis; sin embargo, las evidencias en estudios con humanos son inconsistentes. Por tal motivo, se presenta un caso clínico del efecto del resveratrol sobre los marcadores de estrés oxidante y las funciones cognitivas en un adulto mayor. **Caso clínico.** Adulta mayor de 63 años de edad, a quien se le administró una dosis diaria de 1000 mg/día de resveratrol durante 12 meses. Se le realizó la evaluación de los marcadores de EOx y funciones cognitivas al inicio y final del tratamiento. Se encontró que los marcadores del sistema antioxidante aumentaron y mejoró en aprendizaje verbal, fluidez verbal, velocidad de procesamiento y memoria de trabajo. **Conclusión.** Nuestros hallazgos sugieren que el consumo del resveratrol a dosis de 1000mg/día durante 12 meses mejorar el sistema antioxidante y las funciones cognitivas del adulto mayor, sin embargo, es necesario realizar ensayos clínicos aleatorizados para confirmar nuestros resultados.

Palabras clave: Resveratrol, estrés oxidante, funciones cognitivas, diabetes mellitus, polifenoles

ABSTRACT

Introduction. Resveratrol is a nutraceutical found in various red fruits and wine; it has been used as an adjuvant in various pathologies, since it can reduce oxidative stress (OxS) and chronic inflammation. In this sense, it has been observed that, after administration in animals, OxS decreases and neurogenesis improves; however, evidence from human studies is inconsistent. Therefore, it is presented a clinical case of the effect of resveratrol on oxidant stress markers and cognitive functions in an older adult. **Case report.** Older adult of 63 years of age, who was administered a dose of 1000 mg/day of resveratrol for 12 months. Evaluation of OxS markers and cognitive functions was carried out at the beginning and end of treatment. It was found that markers of the antioxidant system increased and improved verbal learning, verbal fluency, processing speed and working memory. **Conclusion.** Our findings suggest that the consumption of resveratrol at a dose of 1000 mg/day for 12 months improves the antioxidant system and cognitive functions of the elderly; however, it is necessary to conduct randomized clinical trials to confirm our results.

Keywords: Resveratrol, oxidant stress, cognitive functions, diabetes mellitus, polyphenols

Correspondencia: Mirna Ruiz-Ramos

E.mail: mirna1411@yahoo.com.mx

Artículo recibido: 25 de mayo de 2023

Artículo aceptado: 14 de noviembre de 2023

García-García C y Ruiz-Ramos M. Efecto del resveratrol sobre los marcadores de estrés oxidante y las funciones cognitivas en un adulto mayor con diabetes mellitus tipo 2. Caso clínico. CyRS. 2023; 5(2): 15-22. <https://doi.org/10.22201/fesz.26831422e.2023.5.2.3>



INTRODUCCIÓN

El envejecimiento se relaciona con un aumento del estrés oxidante (EOx), el cual provoca vulnerabilidad para la presencia de enfermedades crónicas no transmisibles como la diabetes tipo 2 (DM2), hipertensión y demencia entre otras,¹ así como un deterioro en las funciones cognitivas (FC), principalmente en la memoria de trabajo, inhibición cognitiva, velocidad de procesamiento y, en menor medida, en memoria episódica. Este declive de las FC no afecta la funcionalidad física y social de la persona,² a menos que progrese la afectación hasta la enfermedad Alzheimer (EA) o demencia vascular, cuyas FC se afectan significativamente y repercuten en la autonomía e independencia de la persona.³

Uno de los principales retos en la vejez es mantener las FC, para mantener un envejecimiento saludable. Al respecto, se estima que el número de personas con demencia en todo el mundo se incrementará de 57.4 millones de casos en 2019 a 152.8 (130.8-175.9) millones de casos en 2050.⁴ Uno de los factores de riesgo para el desarrollo de una demencia es la DM2.⁵ Esta enfermedad es de alta prevalencia en la población adulta. Se estima que en México de 1990 a 2022 aumentó de 9.5% a 18.3%.⁶ La DM2 puede incrementar los niveles de EOx e inflamación crónica (IC) en el cerebro, tras lo cual se dañan los vasos sanguíneos y con ello se incrementa la probabilidad de afectar las FC.⁷

Para mantener las FC se han propuesto varias alternativas relacionadas con el cambio del estilo de vida, como practicar ejercicio físico, vida socialmente activa y alimentación saludable, entre otros.⁸ En este sentido, se ha propuesto que el consumo de resveratrol (RV) como complemento terapéutico de la DM2, para mantener las FC y prevenir la EA en adultos mayores.⁹

El RV es un polifenol presente principalmente en plantas y frutos como cacahuetes, nueces, pistachos, moras, arándanos y, sobre todo, en la uva y el vino tinto, tiene propiedades antiinflamatorias y antioxidantes, reduce las placas seniles en el cerebro, facilita la neurogénesis y activa a la sirtuina 1 (SRT1). La SRT1 es una proteína asociada con la activación de mecanismos que disminuyen la apoptosis, la neuroinflamación y el EOx en células del hipocampo. También se encontró que tiene un efecto protector en caso de daño cerebrovascular.^{10,11}

En modelos animales se ha reportado que el RV disminuye el EOx,¹² incrementa factores neuroprotectores y

mejora las FC de ratones¹³ y primates.¹⁴ Sin embargo, su efecto en los humanos es controversial. En algunos estudios con la administración aguda (menos de 3 meses) de RV con dosis de 250mg y 500mg se ha observado un incremento en el flujo sanguíneo en la corteza frontal en adultos jóvenes.¹⁵ Asimismo, el consumo de RV con dosis de 75mg o 300mg en personas con DM2 se ha reportado un mejor rendimiento en pruebas cognitivas.¹⁶

No obstante, son escasos los estudios sobre el efecto del consumo de RV a largo plazo en adultos mayores. En dos ensayos clínicos se encontró que el consumo 150mg y 200mg de RV y 350mg de quercetina por 12 meses, no mostró mejoría en memoria inmediata o en memoria diferida.^{17,18} Sin embargo, en otro ensayo clínico en dosis de 200mg de RV y 350 de quercetina por 26 semanas encontraron resultados positivos.¹⁹

Una explicación de las inconsistencias en los estudios puede ser por las dosis y el tiempo de consumo de RV. En otro ensayo clínico en el que administraron 1000mg de RV se encontró un mejor rendimiento en velocidad de procesamiento después de 90 días.²⁰ Considerando lo reportado en la literatura se presenta el siguiente caso con el objetivo de analizar el efecto del RV en una adulta mayor con DM2, quien consumió RV a dosis de 1000mg/día durante 12 meses.

CASO CLÍNICO

Mujer de 63 años de edad, de nivel socioeconómico bajo, con 8 años de escolaridad, trabajó de secretaria, actualmente, se dedica sólo a su hogar. Es casada, vive con su hijo y con su esposo, tiene 10 años con DM2, para la cual consume Glimepirida de 4mg dos veces al día. Es sedentaria, no consume bebidas alcohólicas y no reporta tabaquismo o comorbilidad.

Previo consentimiento informado, se le midió la tensión arterial normal (110/80 mmHg). Además, se aplicó la escala de depresión de Yesavage, Escala de Atenas de insomnio, detectando insomnio (duerme 6 horas al día) sin depresión. Asimismo, obtuvo un puntaje alto en emociones negativas de PANAS (Escala de afecto positivo y negativo). Posteriormente, se le tomó una muestra sanguínea (con ayuno de 8 horas) en tubo al vacío con heparina como anticoagulante, para la cuantificación de los marcadores de EOx, a través de lipoperóxidos

(LPO), isoprostanos (8-Iso) por ensayo inmunoenzimático (ELISA), antioxidante totales (TAS, Total antioxidant status) y actividad de las enzimas antioxidantes superóxido dismutasa (SOD), catalasa (CAT) y glutatión peroxidasa (GPx) mediante técnicas espectrofotométricas, con estuches comerciales de Randox Laboratories Ltd.

Para evaluar las funciones cognitivas se utilizaron los siguientes instrumentos: (i) Evaluación cognitiva de Montreal (MoCA, por sus siglas en Ingles); (ii) Aprendizaje Auditivo Verbal de Rey (RAVLT, por sus siglas en ingles); se evaluó la fluidez verbal fonológica y semántica;²¹ para la memoria de trabajo se utilizó el test de sucesión de números y letras;²² para la velocidad de procesamiento se utilizó el test de modalidades de dígitos y símbolos (SDMT).²³

Posterior a la serie de pruebas iniciales, la participante consumió una cápsula de 1000mg de resveratrol diariamente por 12 meses. Cabe mencionar que, como la

paciente era parte de un ensayo clínico aleatorizado, no sabía si lo que consumía era RV o placebo. Esto se conoció una vez terminado el estudio.

Posterior al tratamiento con RV, se realizó la batería de pruebas nuevamente.

En cuanto a las características psicológicas y cognitivas del paciente posterior a la administración de RV, el paciente no presenta algún cambio significativo a los 12 meses en estos parámetros (Cuadro 1).

Con respecto a los marcadores de EOx, en la medición basal se encontró una deficiencia en los marcadores del sistema antioxidante, actividad de las enzimas CAT, SOD y GPx, así como la TAS, mientras que los niveles plasmáticos de 8-Iso se encontraban altos. Después del consumo de resveratrol por 12 meses el sistema antioxidante mejoró y los 8-Iso disminuyeron significativamente (Cuadro 2).

Cuadro 1: Características psicológicas de la paciente pre y post consumo de resveratrol por 12 meses.

| | Basal | 12 meses |
|-------------------------|-------|----------|
| Depresión (GDS-30) | 7 | 9 |
| Memoria subjetiva total | 36* | 44 |
| Insomnio | 9 | 8 |
| Emociones positivas | 34 | 35 |
| Emociones Negativas | 29* | 25 |
| Calidad de vida | 85 | 83 |
| Presión arterial (mmHg) | | |
| Sistólica | 110 | 120 |
| Diastólica | 80 | 90 |

*Mayor puntuación indica un peor resultado.



Cuadro 2. Marcadores de estrés oxidante pre y post intervención con 1000 mg de resveratrol durante 12 meses.

| | Basal | 12 meses |
|------------------------------|-------|----------|
| LPO (μmol/L) | 0.247 | 0.238 |
| 8-Iso (pg/mL) | 96 | 53 |
| TAS (mmol/L) | 0.77 | 1.36 |
| SOD (UI/L) | 149 | 181 |
| GPx (UI/L) | 3380 | 6087 |
| CAT (10 ⁴ UI/gHb) | 3.2 | 4.3 |

LPO: lipoperóxidos; 8-Iso, isoprostanos; TAS: total antioxidant status; capacidad antioxidante total; SOD: superóxido dismutasa; GPx: glutatión peroxidasa; CAT: catalasa.

En cuanto a los cambios cognitivos, la participante presentaba deterioro cognitivo leve en la medición basal, con afectación en la memoria episódica, memoria de trabajo, velocidad de procesamiento para alguien de su edad y escolaridad. Después de doce meses del consumo de RV mejoró el rendimiento en memoria episódica, particularmente en aprendizaje, fluidez fonológica y semántica, y levemente en velocidad de procesamiento y memoria de trabajo (Cuadro 3).

DISCUSIÓN

El objetivo del presente caso clínico fue analizar el efecto del RV sobre los marcadores de EOx y las FC de una persona adulta mayor con DM2. Se encontró que después de un año de consumir 1000mg/día de RV, tanto los marcadores de estrés oxidante como las funciones cognitivas de la paciente mejoraron. Con respecto al EOx disminuyeron los LPO y los 8-Iso, mientras que aumentó la capacidad antioxidante de las enzimas SOD, GPx y CAT, así como la TAS, lo que sugiere que el consumo del RV promueve la síntesis de las enzimas antioxidantes, optimizando la función del sistema antioxidante del adulto mayor. Contrastando estos resultados con los reportados en la literatura, encontramos que coinciden con otras investigaciones en donde se reporta una disminución de LPO después de la suplementación de 200 mg diarios de resveratrol por 24 semanas,²⁴ un aumento de la TAS y la actividad de la SOD con el consumo de 800 mg durante 2 meses,²⁵ aumento de la TAS

con 40 y 500 mg de resveratrol durante 6 meses,²⁶ y un aumento de la TAS con una disminución del EOx con un consumo de 1000 mg durante 6 meses,²⁷ por lo que se puede inferir que en este caso, el consumo de RV por 12 meses disminuyó el EOx, al mejorar el sistema antioxidante y bajar los niveles de LPO e 8-Iso, de la participante.

En cuanto a las funciones cognitivas, la paciente mejoró el rendimiento en aprendizaje, fluidez semántica y fonológica y levemente en velocidad de procesamiento y memoria de trabajo.

La participante tenía un puntaje en el MoCA que se puede considerar como probable deterioro cognitivo, debido a que obtuvo dos puntos menos de lo esperado para alguien de su edad y escolaridad (obtiene 24).²¹ Sin embargo, en las otras pruebas neuropsicológicas aplicadas la puntuación estaba dentro de los parámetros normales, las cuales permiten analizar los procesos cognitivos con mejor precisión. En otras investigaciones se ha recomendado un punto de corte para el MoCA de 24 a 19, dependiendo de la escolaridad, para diagnosticar probable deterioro cognitivo.²⁸ Tomando en cuenta esos datos, hay valorar si no se trataba de un caso falso positivo de deterioro cognitivo.

Lo reportado en el presente caso clínico contrasta con lo encontrado en otros estudios sobre el efecto de RV. En una investigación con 46 participantes, de los cuales 23

Cuadro 3. Cambios cognitivos pre y post intervención con 1000mg de resveratrol durante 12 meses.

| | Basal | 12 meses | Valores de referencia |
|------------------------------|-------|----------|-----------------------|
| MoCA | 24 | 24 | >25 |
| Fluidez fonológica | 18 | 23 | >15 |
| Fluidez semántica | 19 | 26 | >18 |
| Ensayo 1 | 4 | 4 | >5 |
| Ensayo 5 | 13 | 11 | >12 |
| Aprendizaje | 42 | 53 | >44 |
| Ensayo 7 | 12 | 11 | >11 |
| Reconocimiento | 12 | 14 | >11 |
| Sucesión de números y letras | 17 | 20 | >10 |
| SDMT | 31 | 37 | >24 |

MoCA: Evaluación cognitiva de Montreal; **SDMT:** Test de modalidades de dígitos de símbolo.

recibieron una dosis de 200 mg RV y 320 mg de quercetina por 26 semanas, encontraron que mejora la memoria diferida e inmediata, sin cambio en memoria de trabajo, velocidad de procesamiento y fluidez verbal.¹⁹ Por otro lado, en un ensayo clínico cruzado con 110 participantes y 12 meses de seguimiento con dosis de 150 mg, se encontró mejoría en memoria de trabajo y velocidad de procesamiento, pero no en la memoria episódica.¹⁸ Por último, en otra investigación con 40 participantes, a los que se les dio una dosis de 200 mg de RV y 350 mg de quercetina por 26 semanas, no encontraron mejoría en memoria episódica en ninguno de los indicadores.¹⁷

La diferencia encontrada en nuestro estudio, en comparación con los anteriores se pudo deber a la dosis consumida por la paciente. Nosotros administramos una dosis de 1000 mg/día de RV, que es casi el triple de la utilizada en las investigaciones mencionadas. En otro estudio que se realizó con 32 personas a las que se les administró una dosis de 300 mg (12 participantes) y 1000 mg (10 participantes) durante 90 días, se encontró un mejor rendimiento en velocidad de procesamiento en la dosis de 100 mg de RV, sin embargo, no se encontró un efecto en ninguna de las dosis en memoria episódica, memoria de trabajo o fluidez verbal.²⁰ Por lo que tal

vez la dosis de 1000 mg/día de RV no tenga un efecto. Sin embargo, el tiempo fue menor que en el caso clínico presentado (12 meses vs. 3 meses), por lo que también es necesario considerar el tiempo de administración.

Las inconsistencias encontradas en los estudios con humanos, contrasta con lo reportado sobre el efecto del RV en el cerebro. En estos estudios se reporta que el RV tiene capacidad antioxidante y antiinflamatorio que puede proteger el tejido cerebral contra un aumento del anión superóxido y contra la disminución de la función vascular dependiente del óxido nítrico sintasa endotelial y la enzima óxido nítrico sintetasa neuronal.¹⁰ También se asocia con provocar la activación de células troncales neurales inactivas y potenciar su capacidad neurogénica en el hipocampo.²⁹ Además facilita la neurogénesis y la activación de la sirtuina 1 (SRT1).³⁰

Las diferencias entre los estudios con animales y personas se pueden explicar por la baja biodisponibilidad del RV. Este polifenol se une en el intestino delgado y el hígado con sulfatos y glucurónidos que aumentan la solubilidad acuosa del RV y reduce el flujo a través de las membranas, lo que evita que las moléculas no polares interactúen con las macromoléculas esenciales y



permite la excreción renal a través de la orina. Motivo por el cual sólo una pequeña cantidad del RV consumido vía oral se encuentra en plasma para pasar a otros tejidos.³¹ Además, es posible que no alcance a pasar la barrera hematoencefálica.³²

El RV tiene una rápida metabolización y baja biodisponibilidad. Sin embargo, hay evidencia de que puede ayudar a reducir los efectos neurocognitivos de varias patologías como problemas vasculares,³³ Parkinson³⁴ o los síntomas de infección por el virus de inmunodeficiencia adquirida.³⁵ Considerando lo anterior es conveniente continuar con esta línea de investigación, considerando la biodisponibilidad del RV, entre las alternativas se encuentran el uso de sustancias análogas (ej. Isorhampontigenina), su administración con otras sustancias (ej. Piperina) por otras vías de administración (inhalaada, transdérmica, de nariz a cerebro) y una de las alternativas más prometedoras es el uso de la nanotecnología.³⁶

Al ser un estudio de caso clínico, lo encontrado en este trabajo es limitado, por lo que es necesario realizar ensayos clínico con tamaño de muestra representativos, diferentes dosis y tiempos de administración de RV, que evalúen el efecto sobre los marcadores de EOx y FC a largo plazo.

CONCLUSIONES

Nuestros hallazgos sugieren que el consumo de RV a dosis de 1000 mg/día durante 12 meses tiene un efecto significativo sobre los marcadores de EOx y las funciones cognitivas en adultos mayores con DM2, sobre todo en el aprendizaje, la memoria de trabajo, la velocidad de procesamiento y la fluidez verbal. Sin embargo, necesario realizar ensayos clínicos para confirmar nuestros resultados.

FINANCIAMIENTO

Esta investigación fue apoyada por la Dirección General de Asuntos del Personal Académico, Universidad Nacional Autónoma de México (DGAPA-UNAM) (PAPIIT IN308120)

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos al Dr. José Miguel Sánchez Nieto por su apoyo para la aplicación, análisis e interpretación de las pruebas neuropsicológicas.

REFERENCIAS

1. Peña-Oyarzun D, Bravo-Sagua R, Diaz-Vega A, Aleman L, Chiong M, Garcia L, et al. Autophagy and oxidative stress in non-communicable diseases: A matter of the inflammatory state? *Free Radic Biol Med*. 2018; 124: 61-78. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2018.05.084.
2. Salthouse TA. Trajectories of normal cognitive aging. *Psychol Aging*. 2019; 34(1): 17-24. doi: 10.1037/PAG000288
3. Schooler C. Use It-and Keep It, Longer, Probably: A Reply to Salthouse (2006). *Perspect Psychol Sci*. 2007; 2(1): 24-9. doi: 10.1111/J.1745-6916.2007.00026.X
4. Nichols E, Steinmetz JD, Vollset SE, Fukutaki K, Chalek J, Abd-Allah F, et al. Estimation of the global prevalence of dementia in 2019 and forecasted prevalence in 2050: an analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Public Health*. 2022; 7(2): e105-25. doi: 10.1016/S2468-2667(21)00249-8
5. Sharma G, Parihar A, Talaiya T, Dubey K, Porwal B, Parihar MS. Cognitive impairments in type 2 diabetes, risk factors and preventive strategies. *J Basic Clin Physiol Pharmacol*. 2020; 31(2). doi: 10.1515/JB-CPP-2019-0105
6. Seiglie JA, Franco RR, Wirtz VJ, Meigs JB, Mendoza MA, Miranda JJ, et al. Regional and state-level patterns of type 2 diabetes prevalence in Mexico over the last three decades. *Diabetes Res Clin Pract*. 2021; 177. doi: 10.1016/J.DIABRES.2021.108927
7. Papunen S, Mustakallio-Könönen A, Auvinen J, Timonen M, Keinänen-Kiukaanniemi S, Sebert S. The association between diabetes and cognitive changes during aging. *Scand J Prim Health Care*. 2020; 38(3): 281-90. doi: 10.1080/02813432.2020.1802140
8. Hertzog C, Kramer AF, Wilson RS, Lindenberger U. Enrichment Effects on Adult Cognitive Development: Can the Functional Capacity of Older Adults Be Preserved and Enhanced? *Psychol Sci Public Interest*. 2008; 9(1): 1-65. doi: 10.1111/J.1539-6053.2009.01034.X
9. Wong RHX, Howe PRC. Resveratrol and cognitive performance: Selecting the evidence. *Pharmacol Res. Academic Press*. 2018; 128: 403. doi: 10.1016/J.PHRS.2017.09.018

10. Abdelsalam SA, Renu K, Zahra HA, Abdallah BM, Ali EM, Veeraraghavan VP et al. Polyphenols Mediate Neuroprotection in Cerebral Ischemic Stroke-An Update. *Nutrients*. 2023; 15(5): 1107. doi: 10.3390/NU15051107
11. Rahman MH, Akter R, Bhattacharya T, Abdel-Daim MM, Alkahtani S, Arafah MW, et al. Resveratrol and Neuroprotection: Impact and Its Therapeutic Potential in Alzheimer's Disease. *Front Pharmacol*. 2020; 11. doi: 10.3389/FPHAR.2020.619024
12. Szkudelska K, Okulicz M, Hertig I, Szkudelski T. Resveratrol ameliorates inflammatory and oxidative stress in type 2 diabetic Goto-Kakizaki rats. *Biomed Pharmacother*. 2020; 125: 110026. doi: 10.1016/j.biopha.2020.110026.
13. Khorshidi F, Poljak A, Liu Y, Lo JW, Crawford JD, Sachdev PS. Resveratrol: A « miracle » drug in neuropsychiatry or a cognitive enhancer for mice only? A systematic review and meta-analysis. *Ageing Res Rev*. 2021; 65. doi: 10.1016/J.ARR.2020.101199
14. Dal-Pan A, Pifferi F, Marchal J, Picq JL, Aujard F. Cognitive performances are selectively enhanced during chronic caloric restriction or resveratrol supplementation in a primate. *PLoS One*; 2011; 6(1). doi: 10.1371/JOURNAL.PONE.0016581
15. Kennedy DO, Wightman EL, Reay JL, Lietz G, Okeillo EJ, Wilde A, et al. Effects of resveratrol on cerebral blood flow variables and cognitive performance in humans: a double-blind, placebo-controlled, crossover investigation. *Am J Clin Nutr*. 2010; 91(6): 1590 7. doi: 10.3945/AJCN.2009.28641
16. Wong RHX, Raederstorff D, Howe PRC. Acute Resveratrol Consumption Improves Neurovascular Coupling Capacity in Adults with Type 2 Diabetes Mellitus. *Nutrients*. 2016; 8(7). doi: 10.3390/NU8070425
17. Köbe T, Witte AV, Schnelle A, Tesky VA, Pantel J, Schuchardt JP, et al. Impact of Resveratrol on Glucose Control, Hippocampal Structure and Connectivity, and Memory Performance in Patients with Mild Cognitive Impairment. *Front Neurosci*. 2017; 11(3). doi: 10.3389/FNINS.2017.00105
18. Thaug Zaw JJ, Howe PR, Wong RH. Long-term effects of resveratrol on cognition, cerebrovascular function and cardio-metabolic markers in postmenopausal women: A 24-month randomised, double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Clin Nutr*. 2021; 40(3): 820 9. doi: 10.1016/J.CLNU.2020.08.025
19. Veronica Witte A, Kerti L, Margulies DS, Flöel A. Effects of resveratrol on memory performance, hippocampal functional connectivity, and glucose metabolism in healthy older adults. *J Neurosci*. 2014; 34(23): 7862 70. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0385-14.2014
20. Anton SD, Ebner N, Dzierzewski JM, Zlatar ZZ, Gurka MJ, Dotson VM, et al. Effects of 90 Days of Resveratrol Supplementation on Cognitive Function in Elders: A Pilot Study. *J Altern Complement Med*. 2018; 24(7): 725 32. doi: 10.1089/ACM.2017.0398
21. Villa-Rodríguez MÁ, Navara-Calvillo ME, Villaseñor Cabrera T de J. *Neuropsicología clínica hospitalaria*. Cd. México: Manual Moderno; 2017.
22. Weschler D. *Escala Weschler de inteligencia para adultos-IV Manual de aplicación*. México: Manual Moderno; 2014.
23. Arango-Lasprilla JC, Rivera D, Rodríguez G, Garza MT, Galarza-Del-Angel J, Rodríguez W, et al. Symbol Digit Modalities Test: Normative data for the Latin American Spanish speaking adult population. *NeuroRehabilitation*. 2015; 37(4): 625 38. doi: 10.3233/NRE-151282
24. Mahjabeen W, Khan DA, Mirza SA. Role of resveratrol supplementation in regulation of glucose hemostasis, inflammation and oxidative stress in patients with diabetes mellitus type 2: A randomized, placebo-controlled trial. *Complement Ther Med*. 2022; 66: 102819. doi: 10.1016/j.ctim.2022.102819.
25. Seyyedebrahimi S, Khodabandehloo H, Nasli Esfahani E, Meshkani R. The effects of resveratrol on markers of oxidative stress in patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Acta Diabetol*. 2018; 55(4): 341-353. doi: 10.1007/s00592-017-1098-3.
26. Bo S, Togliatto G, Gambino R, Ponzio V, Lombardo G, Rosato R, et al. Impact of sirtuin-1 expression on H3K56 acetylation and oxidative stress: a double-blind randomized controlled trial with resveratrol supplementation. *Acta Diabetol*. 2018; 55(4): 331-340. doi: 10.1007/s00592-017-1097-4.



27. García-Martínez BI, Ruiz-Ramos M, Pedraza-Chaverri J, Santiago-Osorio E, Mendoza-Núñez VM. Effect of Resveratrol on Markers of Oxidative Stress and Sirtuin 1 in Elderly Adults with Type 2 Diabetes. *Int J Mol Sci.* 2023; 24(8): 7422. doi: 10.3390/ijms24087422.
28. Pedraza OL, Salazar AM, Sierra FA, Soler D, Castro J, Castillo P, et al. Confiabilidad, validez de criterio y discriminante del Montreal Cognitive Assessment (MoCA) test, en un grupo de adultos de Bogotá. *Acta Médica Colombiana.* 2016; 41(4): 221 8.
29. Buglio DS, Marton LT, Laurindo LF, Guiguer EL, Araújo AC, Buchaim RL, et al. The Role of Resveratrol in Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease: A Systematic Review. *J Med Food.* 2022; 25(8): 797 806. doi: 10.1089/JMF.2021.0084
30. Surya K, Manickam N, Jayachandran KS, Kandasamy M, Anusuyadevi M. Resveratrol Mediated Regulation of Hippocampal Neuroregenerative Plasticity via SIRT1 Pathway in Synergy with Wnt Signaling: Neurotherapeutic Implications to Mitigate Memory Loss in Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis.* 2022; 1 17. doi: 10.3233/JAD-220559
31. Smoliga JM, Blanchard O. Enhancing the delivery of resveratrol in humans: If low bioavailability is the problem, what is the solution? *Molecules.* 2014; 19(11): 17154 72. doi: 10.3390/molecules191117154
32. Terracina S, Petrella C, Francati S, Lucarelli M, Barbato C, Minni A, et al. Antioxidant Intervention to Improve Cognition in the Aging Brain: The Example of Hydroxytyrosol and Resveratrol. *Int J Mol Sci.* 2022; 23(24): 15674. doi: 10.3390/ijms232415674.
33. Teimouri M, Homayouni-Tabrizi M, Rajabian A, Amiri H, Hosseini H. Anti-inflammatory effects of resveratrol in patients with cardiovascular disease: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Complement Ther Med.* 2022; 70: 102863. doi: 10.1016/j.ctim.2022.102863.
34. Dos Santos MG, Schimith LE, André-Miral C, Mucillo-Baisch AL, Arbo BD, Hort MA. Neuroprotective Effects of Resveratrol in In vivo and In vitro Experimental Models of Parkinson's Disease: a Systematic Review. *Neurotox Res. Springer.* 2022; 40(1): 319 45. doi: 10.1007/S12640-021-00450-X
35. Figarola-Centurión I, Escoto-Delgadillo M, González-Enríquez GV, Gutiérrez-Sevilla JE, Vázquez-Valls E, Torres-Mendoza BM. Sirtuins Modulation: A Promising Strategy for HIV-Associated Neurocognitive Impairments. *Int J Mol Sci.* 2022; 23(2). doi: 10.3390/IJMS23020643
36. de Vries K, Strydom M, Steenkamp V. A Brief Updated Review of Advances to Enhance Resveratrol's Bioavailability. *Molecules.* 2021; 26(14): 4367. doi: 10.3390/molecules26144367.



Revisión

Eficacia de thiamidol tópico para el tratamiento de melasma en comparación con otros tratamientos. Una revisión sistemática*Efficacy of topical thiamidol for the treatment of melasma compared to other treatments. A systematic review***Brenda Evelia Sánchez-Bello¹ y Martha A. Sánchez-Rodríguez^{2*}**¹ Alumna del Diplomado en Investigación Clínica y Epidemiológica, FES Zaragoza, UNAM² Profesora de carrera Titular C, carrera de QFB. Asesora del Diplomado en Investigación Clínica y Epidemiológica, FES Zaragoza, UNAM**RESUMEN**

Antecedentes. El melasma es una hiperpigmentación adquirida, crónica y recurrente, no existe cura y los tratamientos a menudo son deficientes. En este sentido, recientemente se ha propuesto el uso del thiamidol (THI), un inhibidor de tirosinasa de uso cosmético, aunque la evidencia de su eficacia en melasma es limitada. **Objetivo.** Presentar una síntesis del conocimiento sobre la eficacia de THI para el tratamiento de melasma en comparación con otros tratamientos tópicos a través de una revisión sistemática. **Método.** Se llevó a cabo una búsqueda en las siguientes bases de datos: *PubMed, Scopus, Web Of Science, Biological Abstracts, ScienceDirect, LILACS, SciELO, TESISUNAM* siguiendo los lineamientos PRISMA-2009. Se analizaron estudios publicados hasta el 6 de enero de 2023. Los criterios de inclusión fueron: (i) ensayo controlado aleatorio; (ii) pacientes con melasma; (iii) THI en todas las dosis y frecuencias de aplicación, vía de administración tópica, seguimiento de hasta un año. Comparador otros tratamientos con vía de administración tópica; (iv) eficacia evaluada mediante puntajes clínicos o evaluaciones técnicas y calidad de vida. Se evaluó el efecto a través de la estimación de diferencia de medias (DM). **Resultados.** Se identificaron 32 artículos, de los cuales 4 cumplieron los criterios de elegibilidad. La muestra total de los participantes fue de 252, en los que se llevaron a cabo ensayos clínicos comparando el efecto de THI vs. protector solar, hidroquinona (HD), vehículo y ácido hialurónico (AH). THI mostró un efecto de $DM = -2.79 \pm 2.23$. **Conclusión.** Nuestros hallazgos sugieren que THI tiene un buen efecto para el control del melasma por lo que se puede considerar como una alternativa para su tratamiento, especialmente para pacientes con contraindicaciones para HD.

Palabras clave: Thiamidol, isobutilamino tiazolil resorcinol, melanosis, melasma, cloasma.

ABSTRACT

Background. Melasma is an acquired, chronic, and recurring hyperpigmentation, there is no cure and treatments are often deficient. In this sense, the use of thiamidol (THI) has recently been proposed, it is a tyrosinase inhibitor for cosmetic use, the evidence of its efficacy in melasma is limited. **Objective.** To present a synthesis of knowledge on the efficacy of THI for the treatment of melasma compared to other topical treatments through a systematic review. **Method.** A search was carried out in the following databases: *PubMed, Scopus, Web of Science, Biological abstracts, ScienceDirect, LILACS, SciELO, TESISUNAM following PRISMA-2009 guidelines*. Studies published up to January 6, 2023 were analyzed. Inclusion criteria were: (i) randomized controlled trial; (ii) patients with melasma; (iii) THI at all doses and application frequencies, topical administration route, follow-up of up to one year, comparator other treatments with topic route of administration; (iv) efficacy assessed by clinical scores or technical evaluations and quality of life. The effect was evaluated through the mean difference (MD) estimate. **Results.** Thirty-two articles were identified, of which 4 met the eligibility criteria. The total sample was 252 participants, in which clinical trials were carried out to determine the effect of THI vs. sunscreen, hydroquinone (HD), vehicle and hyaluronic acid (HA). THI showed an effect of $MD = -2.79 \pm 2.23$. **Conclusion.** Our findings suggest that THI has a good effect for the control of melasma, which is why it can be considered as an alternative for its treatment, especially for patients with contraindications for HD.

Key words: Thiamidol, isobutylamino thiazolyl resorcinol, melanosis, melasma, chloasma.

Correspondencia: Martha A. Sánchez-Rodríguez

E-mail: masanrod@comunidad.unam.mx

Artículo recibido: 19 de junio de 2023

Artículo aceptado: 15 de octubre de 2023

Sánchez-Bello BE y Sánchez-Rodríguez MA. Eficacia de thiamidol tópico para el tratamiento de melasma en comparación con otros tratamientos. Una revisión sistemática. *CyRS*. 2023; 5(2):23-40 <https://doi.org/10.22201/fesz.26831422e.2023.5.2.4>



INTRODUCCIÓN

El melasma es una hiperpigmentación adquirida, crónica, recurrente. Se caracteriza por maculas de color café claro a oscuro y ocasionalmente grisáceo, de tono variable presentes en áreas expuestas al sol, hasta 9 veces más frecuente en mujeres que en hombres, se presenta en todos los fototipos cutáneos según la escala Fitzpatrick, particularmente en los fototipos III a V, de quienes viven en áreas con intensa radiación ultravioleta (UV).¹⁻³ Es poco común antes de la pubertad y es más frecuente en los años reproductivos, está presente en el 15% al 50% de las mujeres embarazadas. La prevalencia varía entre 1.5% y 33% dependiendo de la población.⁴ La patogenia aún no está del todo dilucidada, se acepta que los tres principales aspectos implicados en su etiología incluyen factores ambientales como la exposición a la radiación UV, la susceptibilidad genética y el desequilibrio hormonal. Recientemente, también se ha considerado la participación de procesos inflamatorios en su desarrollo.⁵⁻⁹ Los pacientes que viven con melasma informan sentimientos de frustración, vergüenza y depresión derivados de su padecimiento.¹⁰⁻¹²

Melasma Area and Severity Index (MASI) es una medida desarrollada para proporcionar una cuantificación más precisa de la gravedad del padecimiento y los cambios durante el tratamiento en función de la superficie afectada, la oscuridad (color) y la homogeneidad de la mancha. El *Change in modified Melasma Area and Severity Index* (mMASI) elimina la homogeneidad de su ecuación.¹³⁻¹⁷ Referente a la efectividad del tratamiento del melasma, también es importante evaluar la percepción del nivel de deterioro en la calidad de vida de los pacientes que viven con esta alteración, para lo cual se utiliza la Escala de Calidad de Vida del Melasma (MELASQoL).¹⁷⁻¹⁹

A pesar de ser un padecimiento de ocurrencia común, no existe cura y sigue siendo difícil de tratar.²⁰ El tratamiento convencional incluye la eliminación de los factores causales, así como el uso de protector solar en conjunto con algún agente despigmentante.¹³ También, terapias tópicas que conducen a la inhibición de tirosinasa son el pilar del tratamiento, en donde la hidroquinona (HD) y la combinación triple crema que incluye HD, un retinoide y un esteroide, son los medicamentos más utilizados.^{21,22}

La tirosinasa es la enzima limitante de la producción de melanina, motivo por el cual es el objetivo más importante para inhibir la hiperpigmentación. De 50,000 compuestos probados para inhibir tirosinasa humana recombinante (hTyr), el thiamidol (THI) fue identificado como el inhibidor más eficaz de hTyr en modelos de piel y cultivos de monocapa, reduciendo visiblemente la formación de melanina. Su eficacia in vivo se examinó en un estudio clínico, en el cual sujetos de edad avanzada trataron manchas producidas por la edad dos veces al día con 0.2% de THI contra vehículo, después de 4 semanas de tratamiento, dichas manchas tratadas con THI eran significativamente más claras.²³

De acuerdo con una revisión sistemática y metaanálisis publicada en 2022, el THI al 0.2% mostró una eficacia terapéutica superior que HD al 2% e igualmente eficaz que HD al 4% para aclarar el melasma, mostrando resultados prometedores como un producto cosmético de venta libre.²⁴ En otra revisión sistemática del mismo año, se reportó que HD fue inferior en eficacia comparada con THI al 0.2%,²⁵ no obstante, no se compararon contra otros tratamientos, por lo que el propósito del presente estudio es presentar una actualización de la síntesis del conocimiento sobre la eficacia de THI para el tratamiento de melasma en comparación con otros tratamientos con vía de administración tópica, a través de una revisión sistemática.

MATERIAL Y MÉTODOS

La presente revisión se realizó siguiendo los lineamientos para la presentación de revisiones sistemáticas y meta-análisis PRISMA-2009 (*Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses*) (Apéndice A).²⁶

La pregunta de investigación se formuló conforme al acrónimo PICO, (Población, Intervención, Comparador y Outcome, Resultado), donde: P, pacientes diagnosticados con melasma; I, THI tópico; C, otros tratamientos tópicos para el melasma; O, eficacia del tratamiento conforme a los siguientes métodos medición de efectividad: Sistemas de puntuación MASI, mMASI y calidad de vida con cuestionarios como MELASQoL.

El intervalo de puntuación de MASI va de 0 a 48, mMASI de 0 a 24; un puntaje más alto indica mayor severidad.

El intervalo de puntuación de MELASQoL va de 7 a 70, una puntuación más alta indica peor calidad de vida. Para otro cuestionario de calidad de vida, cada una de las 10 preguntas se califica 1 = sin incomodidad 7 = muy incómodo, un puntaje mayor indica peor calidad de vida.

ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se realizó la búsqueda bibliográfica sistemática en las siguientes bases de datos: *PubMed*, *Scopus*, *Web Of Science*, *Biological Abstracts*, *ScienceDirect*, *LILACS*, *SciELO* y *TESISUNAM*. Se llevó a cabo sin delimitar fechas de publicación y sin utilizar ningún tipo de filtro, se incluyeron artículos en inglés. La estrategia de búsqueda se basó en las palabras clave: ("thiamidol" OR "isobutylamido thiazolyl resorcinol") AND ("melanosis"[MeSH Terms] OR "melasma" [Text Word] OR "chloasma" OR "mask of pregnancy"). Para una búsqueda más amplia se utilizó ("thiamidol" OR "isobutylamido thiazolyl resorcinol") en solitario en todas las bases de datos. Se seleccionaron estudios publicados hasta el 6 de enero de 2023. Dos revisores (B. S y A.G) evaluaron de forma independiente los títulos y resúmenes de los artículos obtenidos en la búsqueda bibliográfica sistemática para la identificación de aquellos que potencialmente cumplieron con los criterios de inclusión. Los desacuerdos se solucionaron mediante diálogo y consenso.

CRITERIOS Y SELECCIÓN DE ESTUDIOS

Se evaluaron los títulos y resúmenes de los artículos obtenidos en la búsqueda para la identificación de aquellos que potencialmente cumplieron con los criterios de inclusión.

Se consideraron como criterios de inclusión: (i) ensayo controlado aleatorio; (ii) pacientes diagnosticados con melasma; (iii) uso de THI en todas las dosis y frecuencias de aplicación, vía de administración tópica, seguimiento de hasta un año y que tuvieran como comparador un tratamiento con vía de administración

tópica (farmacológico, cosmético, vehículo, placebo, no tratamiento) en todas las dosis y frecuencias de aplicación con seguimiento de hasta un año; (iv) eficacia evaluada mediante puntajes clínicos o evaluaciones técnicas: a) MASI, b) mMASI, y c) cuestionarios de calidad de vida.

Se excluyeron estudios donde únicamente reportaban el tamaño del efecto sin los datos basales pretratamiento y postratamiento.

EXTRACCIÓN DE DATOS

Una vez que los estudios fueron seleccionados, los datos fueron extraídos por un solo revisor (B.S.). La extracción de datos incluyó: 1) autores, 2) año de publicación; 3) dosis y tiempo de tratamientos, población de estudio; 4) métodos de medición de efectividad (MASI, mMASI y calidad de vida), 5) resultado pretratamiento, 6) resultado postratamiento.

El análisis se enfocó a la eficacia de THI en comparación con otros tratamientos tópicos para el control de melasma. La heterogeneidad de los estudios impidió el análisis cuantitativo.

EVALUACIÓN DEL RIESGO DE SESGO

Se utilizó la herramienta *Cochrane Risk of Bias* versión 2 de riesgo de sesgo para ensayos aleatorios (RoB 2). Dicha herramienta considera 7 ítems para la evaluación: (i) generación de la secuencia aleatoria, (ii) ocultamiento de la asignación, (iii) cegamiento del personal y los participantes, (iv) cegamiento del análisis de resultados, (v) datos de resultados incompletos, (vi) reportes selectivos de resultados y (vii) otras fuentes de sesgo.²⁷

ESTIMACIONES

El efecto de la intervención se calculó con diferencia de medias (DM) y desviación estándar (SD). Se realizó para la eficacia evaluada mediante MASI, mMASI y cuestionarios de calidad de vida (Cuadro 1).

Cuadro 1. Estudios sobre la efectividad de THI en comparación con otros tratamientos tópicos utilizados en melasma.

| Autor (año de publicación) | País Pacientes(n) Tipo de piel | Régimen de tratamiento con THI Dosis Seguimiento | Régimen de tratamiento con THI y otro activo no aclarante Dosis Seguimiento | Régimen de Comparador Dosis Seguimiento | Métodos de medición de efectividad | Resultado pretratamiento | Resultado postratamiento |
|--------------------------------------|---|--|---|--|--|---|--|
| Arrowitz et al. (2019) ²⁹ | Estados Unidos. Mujeres con melasma de leve a moderado. *Grupo A (n=31) 52.0± 8.6 años. *Grupo B (n= 28) 50.6 ± 7.7 años. | 12 semanas Protector solar SPF ≥ 30. *Grupo A THI al 0.2% tópico. *Grupo B THI al 0.2% tópico. | NA | 12 semanas Protector solar SPF ≥ 30. *Grupo A control con protector solar. *Grupo B HD al 2% tópico. | (mMASI) | (mMASI) *Grupo A 9.73±4.45 para THI. 8.71 ±4.59 para control. * Grupo B 7.84 ± 3.56 para THI. 7.98 ± 2.92 para HD. | (mMASI) *Grupo A 6.44 ±4.42 para THI (p ≤ 0.001) Efecto -3.29±2.81 8.44 ± 4.95 para control. Efecto -0.27±3.04 *Grupo B 5.00± 2.14 (p ≤ 0.001) para THI. Efecto -2.84 ± 2.25 6.46±3.58 (p = 0.002) para HD. Efecto -1.52 ± 2.15 Griffiths -Intensidad de manchas oscuras. 3.70 para THI. Efecto -1.55 4.21 para HD. p<0.001 Efecto -0.90 - Apariencia general 3.98 para THI. Efecto -1.07 4.46 para HD. p=0.026 Efecto -0.72 |
| | | | | | Autoevaluación escala Griffiths de 10 puntos | Griffiths -Intensidad de manchas oscuras. 5.25 para THI. 5.11 para HD. -Apariencia general 5.05 para THI. 5.18 para HD. | |

Cuadro 1. Estudios sobre la efectividad de THI en comparación con otros tratamientos tópicos utilizados en melasma.

| Autor (año de publicación) | País Pacientes(n) Tipo de piel | Régimen de tratamiento con THI Dosis Seguimiento | Régimen de tratamiento con THI y otro activo no aclarante Dosis Seguimiento | Régimen de Comparador Dosis Seguimiento | Métodos de medición de efectividad | Resultado pretratamiento | Resultado postratamiento |
|---|--|---|--|--|------------------------------------|---|---|
| Disphanurat and Srisan-fithum. (2021) ³⁰ | Tailandia Mujeres diagnosticadas con melasma Fitzpatrick IV-V Edad 45.62 ± 7.77 años *Grupo A (n=30) *Grupo B (n=31) *Grupo C (n=31) | 12 semanas Protector solar SPF ≥50 2 veces al día. Grupo C Crema con 0.15% THI tópico. | 12 semanas Protector solar SPF ≥50 2 veces al día. Grupo B Gel con 0.15% THI y AHE tópico. | 12 semanas Protector solar SPF ≥50 2 veces al día. Grupo A Gel con 52 kDa de AH y 2000 kDa AHE tópico. | (mMASI) | (mMASI) 6.01 ± 2.98 para grupo A. 6.08 ± 2.44 para grupo B. 5.6 ± 3.63 para grupo C. | (mMASI) 5.3 ± 3.34 (p < 0.001) para grupo A. Efecto -0.71 ± 2.3 4.09 ± 2.22 (p < 0.001) para grupo B. Efecto -1.99 ± 1.49 3.98 ± 3.48 (p < 0.001) para grupo C. Efecto -1.62 ± 2.25 |
| Lima et al. (2021) ³¹ | Brasil Mujeres diagnosticadas con melasma. Fitzpatrick II-V Entre 18 - 50 años. THI (n=25) HD (n=25) | NA | 90 días Protector solar SPF =60. THI al 0.2% con AH en la mañana. THI al 0.2% con pantenol en la noche. | 90 días Protector solar SPF =60. HD al 4 % tópico. | (mMASI) | (mMASI) 6.9 ± 3.6 para THI. 7.2 ± 3.4 para HD. (MELASQoL) 49.8 ± 12.9 para THI. 45.0 ± 14.2 para HD. | (mMASI) 4.1 ± 2.6 para THI. Efecto -2.8 ± 2.18 5.0 ± 3.1 para HD. Efecto -2.2 ± 2.08 (MELASQoL) 36.1 ± 15.2 p < 0.05 para THI. Efecto -13.7 ± 9.15 31.0 ± 15.1 p < 0.05 para HD. Efecto -14.0 ± 9.30 |
| Roggenkamp et al. (2021) ³² | Alemania Mujeres con melasma leve a moderado Fitzpatrick III-V Edad: 53 ± 1 años THI (n=25) V (n=26) | 24 semanas Protector solar SPF30. THI tópico. DS mañana y tarde DC mañana NC en la tarde | NA | 24 semanas Protector solar SPF30. Se aplicó vehículo en las mismas condiciones que THI. | MASI | MASI 16.4 ± 5.1 para THI. 16.2 ± 4.0 para V. Cuestionario de calidad de vida | MASI -12.2 ± No calculable para THI. (p < 0.001) Efecto -4.2 ± 2.4 13.9 ± No calculable para V. (p < 0.001) Efecto -2.3 ± 1.7 Cuestionario de calidad de vida 45 para THI 39 para V Cuestionario de calidad de vida 20 para THI 21 para V |

SPF: factor de protección solar; (mMASI): Change in modified Melasma Area and Severity Index; MASI: modified Melasma Area and Severity Index; THI: thiamidol; HD: hidroquinona; AH: Ácido Hialurónico; AHE: Eucerin® UltraWHITE Spotless Double Booster Serum (AHE); DS: Dual serum Eucerin® con THI; DC: Day Care SPF30 Eucerin®; NC: Night Care Eucerin Anti-Pigment; V: vehículo; NA: No aplica.

Se emplearon la siguientes fórmulas donde media (M):²⁸

*Ecuación 1

$$DM = M_{\text{postratamiento}} - M_{\text{pretratamiento}}$$

*Ecuación 2

$$SD_{\text{diferencia}} = \sqrt{[(SD_{\text{pretratamiento}})^2 + (SD_{\text{postratamiento}})^2 - (2xRxSD_{\text{pretratamiento}} \times SD_{\text{postratamiento}})]}$$

Donde R=0.8

En los estudios donde era necesario calcular M postratamiento y SD postratamiento se realizó de la siguiente manera:

*Ecuación 3 se despejó M postratamiento de la ecuación 1

$$M_{\text{postratamiento}} = DM + M_{\text{pretratamiento}}$$

*Ecuación 4 se despejó SD postratamiento de la ecuación 2

$$SD_{\text{diferencia}}^2 - SD_{\text{pretratamiento}}^2 = SD_{\text{postratamiento}}^2 - [(2)(0.8)(SD_{\text{pretratamiento}})(SD_{\text{postratamiento}})]$$

Se sustituyeron los valores pertinentes para obtener la ecuación cuadrática.

*Ecuación 5

$$SD_{\text{postratamiento}}^2 - B SD_{\text{postratamiento}} - C = 0$$

$$\text{Donde } B = (2)(0.8)(SD_{\text{pretratamiento}})$$

$$C = SD_{\text{diferencia}}^2 - SD_{\text{pretratamiento}}^2$$

Se resolvió la ecuación cuadrática para obtener x_1 y x_2 , se eligió el valor de x que cumpliera con lo reportado por el estudio.

RESULTADOS

Búsqueda en la literatura

El número total de artículos identificados en la búsqueda en bases de datos fue de 70. Después de eliminar duplicados, se revisó el título y resumen de 32 estudios, de los cuales se excluyeron 27, por lo que 5 fueron revisados de texto completo y 1 no cumplió con los criterios de elegibilidad (Apéndice B), por lo que 4 estudios fueron seleccionados para el análisis cualitativo (Figura 1).²⁹⁻³²

Análisis cualitativo de los estudios

Los 4 estudios incluidos para la revisión sistemática conformaron un total de 252 participantes, de los cuales todas son mujeres adultas diagnosticadas con melasma de leve a moderado. Tres de los estudios reportan el tipo

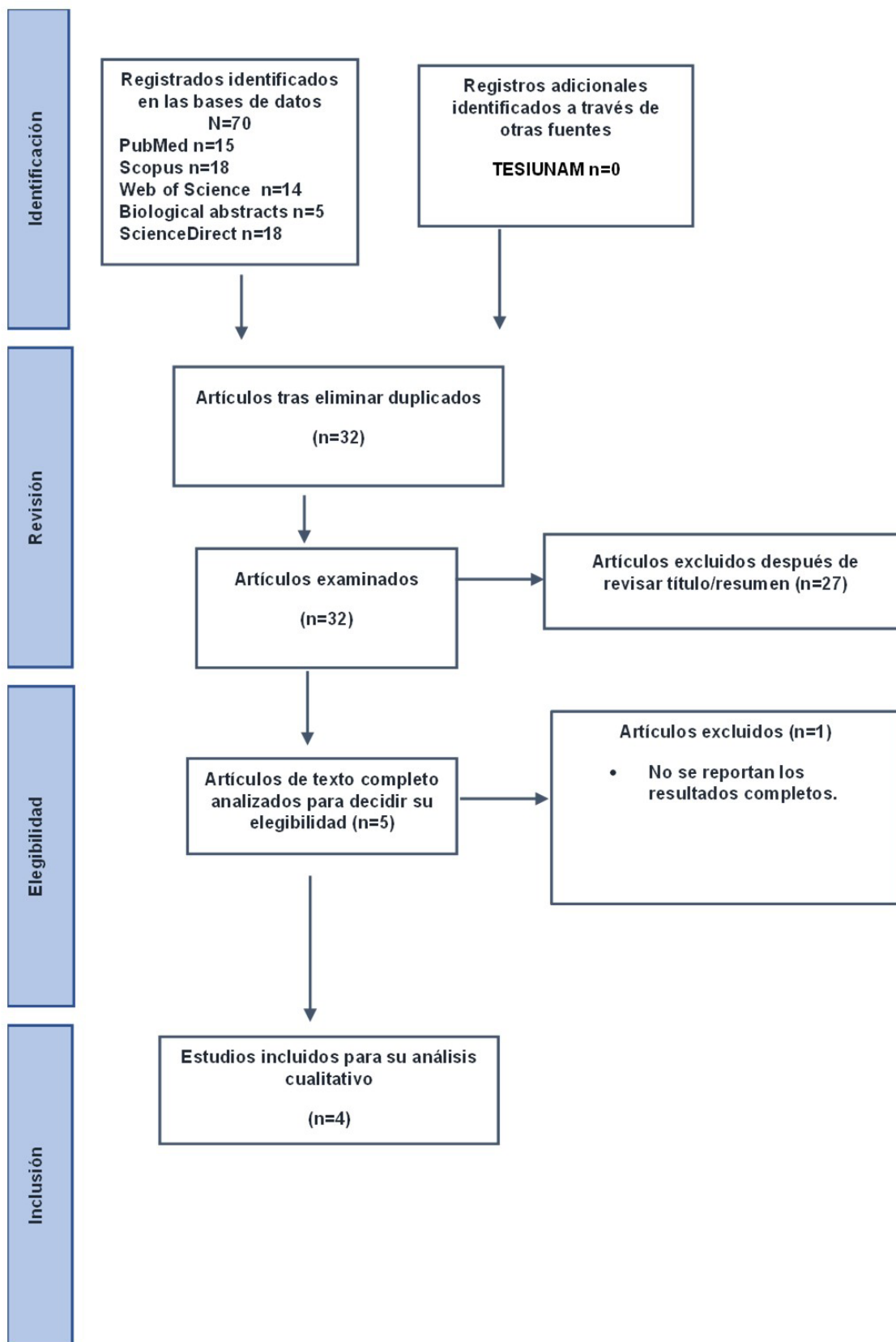


Figura 1. Diagrama de PRISMA selección de estudios incluidos en la revisión sistemática

de piel según Fitzpatrick abarcando pieles del tipo II al V, los estudios se efectuaron en Estados Unidos, Tailandia, Brasil y Alemania. El tiempo de seguimiento para los tratamientos fue de 12 a 24 semanas. Los estudios reportaron medidas de resultado subjetivas validadas como los sistemas de puntuación MASI, mMASI y el cuestionario de la calidad de vida MELASQoL. En todos los estudios se reporta el uso de protector solar de manera rutinaria. Se puede observar que las intervenciones se asignaron por grupo. Dos estudios utilizaron a THI como único activo,^{29,32} dos estudios utilizaron a THI en conjunto con ácido hialurónico (AH) o pantenol.^{30,31} Los comparadores abarcaron protector solar, HD en diferentes dosis (2 y 4%), vehículo y AH. THI obtuvo una media y desviación estándar para el efecto de -2.79 ± 2.23 y el comparador obtuvo valores de -1.40 ± 2.25 . El mayor efecto de THI fue de -4.2 ± 2.4 , la investigación no especifica la dosis. El mayor efecto para comparador fue de -2.3 ± 1.7 para vehículo, el menor efecto para comparador fue de -0.27 ± 3.04 para protector solar.

Se observó un resultado más favorable con THI respecto a utilizar protector solar,²⁹ HD,^{29,31} o vehículo.³² THI en conjunto con AH produce mejores resultados que AH o THI como único activo.³⁰ Al evaluar la calidad de vida utilizando MELASQoL se observó una

mayor satisfacción por los pacientes que se trataron con HD.³¹ En otro estudio se evaluó calidad de vida utilizando THI o vehículo, ambos obtuvieron resultados favorables, sin embargo, hay mayor satisfacción por los pacientes que se trataron con THI.³²

La evidencia sugiere una mayor disminución del melasma utilizando THI (Cuadro 1).

La calidad de los estudios que evalúan los tratamientos de melasma, en general, fue de bajo riesgo de sesgo, no obstante, todos presentan un alto riesgo de sesgo es su último ítem debido a que fueron realizados únicamente en mujeres, 2 estudios presentan probable conflicto de interés (Figuras 2 y 3).

DISCUSIÓN

Los estudios se realizaron en mujeres con fototipo de piel de II al V en 4 países diferentes. De acuerdo con una investigación realizada en 2003 el melasma es frecuente en mujeres hispanas, asiáticas y afroamericanas³³ y en una revisión publicada en 2014, se señala que se presenta en todas las etnias, sin embargo, existe una mayor prevalencia en fenotipos más pigmentados que viven en áreas intertropicales, donde se da una mayor exposición a la radiación UV

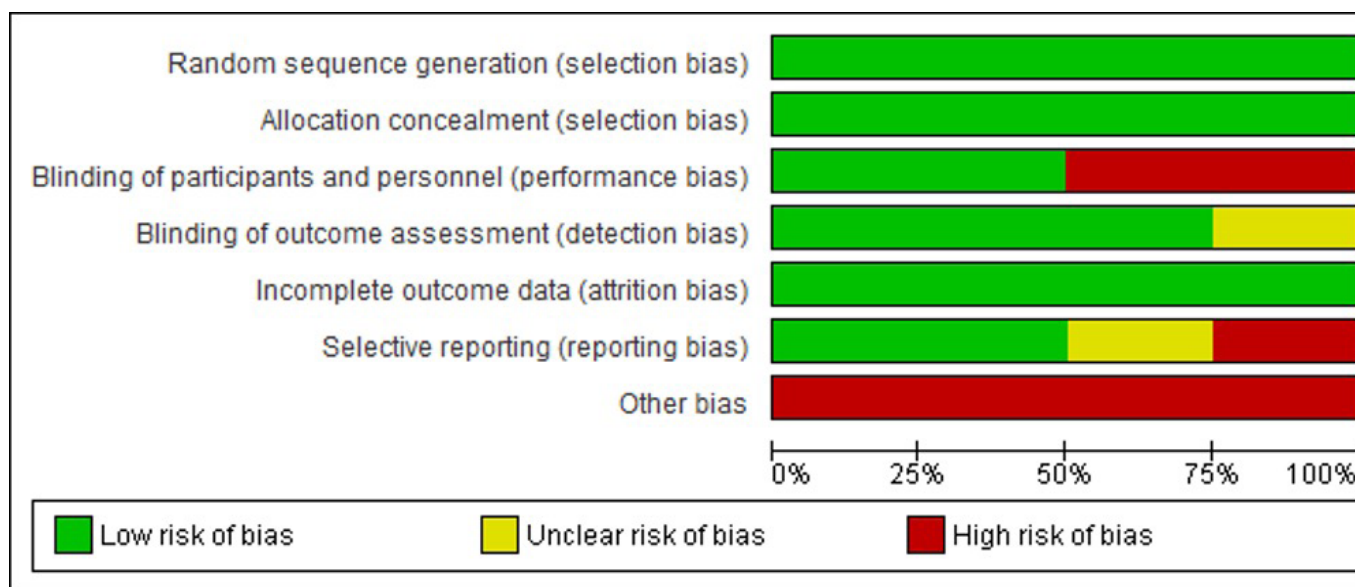


Figura 2. Resumen global de la evaluación del riesgo de sesgo de los estudios que cumplieron los criterios de elegibilidad.

| | Random sequence generation (selection bias) | Allocation concealment (selection bias) | Blinding of participants and personnel (performance bias) | Blinding of outcome assessment (detection bias) | Incomplete outcome data (attrition bias) | Selective reporting (reporting bias) | Other bias |
|-----------------------------------|---|---|---|---|--|--------------------------------------|------------|
| Arrowitz et al. (2019) | + | + | + | ? | + | + | - |
| Disphanurat, Srisantithum. (2021) | + | + | - | + | + | - | - |
| Lima et al. (2021) | + | + | - | + | + | + | - |
| Roggenkamp et al. (2021) | + | + | + | + | + | ? | - |

Figura 3 Determinación del riesgo de sesgo y calidad metodológica de los ensayos clínicos incluidos.

y afecta más fuertemente los tipos de piel III-V, pocas veces se presenta en los extremos de la escala. Por otro lado, se ha señalado que las personas con piel tipo I fallan en producir pigmentación adicional, y los individuos con piel tipo VI la producen al máximo de eficiencia, asimismo, se reporta un pequeño número de casos de melasma en la población europea.³⁴

Respecto a la región geográfica y melasma, Estados Unidos de Norteamérica y Alemania no se ubican en el área intertropical, por lo que las condiciones de radiación UV difieren con respecto a Brasil y Tailandia, cuya exposición solar podría influir en los resultados.²⁹⁻³²

Al comparar la eficacia del THI tópico vs. otros tratamientos para el control de melasma se observó un mayor efecto con la administración de THI al 0.2% en comparación con el protector solar o sin ningún agente despigmentante, el control con protector solar muestra una mejora en los puntajes de mMASI.²⁹ En este sentido, de acuerdo con una revisión sistemática

publicada en 2022, en la que se comparó el uso intensivo de un protector solar de amplio espectro, se observó que dicho tratamiento puede prevenir el melasma, disminuir su gravedad asociado o no con agentes despigmentantes y reducir las recaídas.³⁵ Otra revisión publicada en 2023 establece que las longitudes de onda UV clínicamente relevantes son UVB (290–320 nm) y UVA (320–400 nm), por lo que es necesaria protección de amplio espectro para prevenir los efectos adversos de la radiación UV.³⁶

En este sentido, el Factor de Protección Solar (SPF) es una medida del eritema inducido por UV, por lo que denota principalmente protección UVB. Según la *Health Canada* y la FDA, el término "amplio espectro" significa Grado de Protección UVA (PA) con una longitud de onda crítica de al menos 370 nm.³⁶ De acuerdo con una investigación publicada en 2019, la aplicación de 3 mL de protector solar, tres veces al día con SPF19 y PA +++ (PA alto) después de 12 semanas genera una mejora en el índice de MASI y MELASQoL estadísticamente significativa.³⁷ Por otro lado, en un estudio se demostró que el uso de THI es útil para la prevención de la hiperpigmentación inducida por radiación UVB, y con la aplicación de productos que lo contienen durante 3 semanas antes de la irradiación se puede lograr un ligero aclaramiento de la piel.³⁸ La evidencia sugiere que el uso de protector solar de amplio espectro es recomendado para cualquier paciente sometido a tratamiento y mantenimiento postratamiento de melasma y que THI ofrece mejores resultados en la disminución de melasma que el protector solar únicamente.

Las evidencias científicas sugieren un efecto significativamente mayor en la disminución del melasma utilizando THI al 0.2% con respecto a utilizar HD al 2 y 4%.^{29,31} Los resultados coinciden con las revisiones sistemáticas realizadas en 2022,^{24,25} con resultados semejantes para aclarar el melasma, de igual manera se reporta que HD fue inferior en eficacia comparada con THI al 0.2%. Asimismo, en una revisión sistemática acerca de la eficacia y seguridad de los agentes tópicos en el tratamiento del melasma realizada en 2023 se identifica que la terapia combinada que contiene HD, provoca una mayor incidencia de



irritación de la piel; de manera general los agentes sin HD distintos de la cisteamina mostraron un perfil de seguridad favorable en comparación con todos los agentes que contienen HD.³⁹

En otra revisión sistemática realizada en 2020, se observó que HD es el tratamiento más estudiado y a pesar del riesgo potencial de efectos adversos, múltiples estudios han demostrado su excelente perfil de seguridad, HD en terapia combinada demuestra su seguridad en estudios de uso diario hasta por 12 meses,⁴⁰ por lo que sigue siendo controversial su indicación para el control del melasma. En este sentido, en una revisión sistemática realizada en 2022, se reporta que la HD es el agente mejor estudiado, con una fuerte recomendación basada en la evidencia, en cuanto a tolerabilidad y efectos adversos los más comunes son dermatitis caracterizada por eritema, sensación de quemazón, prurito y descamación; lo cual se puede observar hasta en un 70% de los pacientes, en su mayoría con dosis de 4% o superiores.⁴¹

La principal preocupación con el uso a largo plazo de HD es la ocronosis exógena, reportándose casos con esta alteración después de un período de tres meses de uso al 2% en los tipos de piel I a III, en piel IV a V con uso prolongado de concentraciones >5% durante seis meses.⁴¹ La ocronosis exógena es una condición de la piel en la que sustancias extrañas hacen que el ácido homogénístico sea depositado en la dermis, causando hiperpigmentación macular y papular de color azul-negro. Es importante señalar que, en 2006, la FDA propuso prohibir la hidroquinona de venta libre (concentraciones iguales o menores al 2%) debido al riesgo ocronosis exógena entre otros motivos.⁴²

Por otro lado, en una revisión sistemática sobre esta alteración asociada a HD realizada en 2022, se identificó que en un alto porcentaje la concentración era desconocida (32.5%), o superior al 4% (35.7%), y se relacionó con concentraciones del 4% o inferiores en el 16.7% y el 15.1% de los pacientes, respectivamente, la mediana de duración del uso fue de 5 años (2 meses a 30 años). El 82.5% de los casos de ocronosis ocurrieron en pacientes que la aplicaron durante más de 1 año, el 71.4% en un periodo mayor de 4 años, se informaron que el 3.2% aplicaron HD durante 3 meses o menos.⁴³

En este sentido, en 2020 la Ley de Asistencia, Alivio y Seguridad Económica por el Coronavirus (la ley CARES, por sus siglas en inglés) incluyó importantes reformas para la venta de productos para aclarar la piel que contienen HD sin receta, debido a que la FDA ha recibido denuncias de efectos secundarios graves, como erupciones de la piel, inflamación del rostro y ocronosis, por lo que actualmente los productos para aclarar la piel que la contienen requieren una nueva solicitud como medicamento para poder comercializarse legalmente.⁴⁴ De igual manera desde 2001 en la Unión Europea está prohibido el uso de HD como ingrediente en cosméticos, la decisión se basó en los efectos secundarios a medio plazo, principalmente ocronosis exógena y leucodermia en confeti o vitíligo.^{45,46}

La evidencia sugiere que THI tiene una eficacia comparable para el tratamiento del melasma con respecto a HD, por lo cual THI se puede considerar como una alternativa para el tratamiento de melasma especialmente para pacientes con contraindicaciones para HD.

THI en conjunto con AH produce mejores resultados que cada uno como único activo.^{30,32} De acuerdo con una investigación publicada en 2015 que comparó HD al 4% contra HD al 4% con AH al 0.01%, la formulación con ambos activos en conjunto fue más eficaz y menos irritante por el efecto hidratante y antiinflamatorio de AH.⁴⁷ En una revisión publicada en 2020, se establece que el AH de alto peso molecular (> 600 kDa) tiene una permeabilidad muy limitada a través de la piel y permanece principalmente en la superficie de ésta, formando una fina capa protectora de hidratación,⁴⁸ la evidencia sugiere que THI con AH es más eficaz en el tratamiento de melasma.

Al evaluar la calidad de vida utilizando MELASQoL se observa una mayor satisfacción por los pacientes que se trataron con HD;³¹ sin embargo, en otro estudio se empleó un cuestionario diferente y se observó una mayor satisfacción por los pacientes que se trataron con THI respecto a vehículo.³² En ambos casos los pacientes reportan una mejora en la percepción de la calidad de vida al utilizar THI. En este sentido un estudio publicado en 2023 establece que el melasma no ha sido clasificado como un trastorno psicoterapéutico ya que los resultados a menudo son

insatisfactorios, los agentes tópicos pueden presentar reacciones adversas; además, se observan recaídas después de suspender el tratamiento, y la calidad de vida no depende únicamente de la gravedad de la enfermedad. Por otro lado, el carácter crónico del melasma podría también influir en el deterioro de la autoestima.⁴⁹ Por lo que, la evidencia sugiere que es necesario implementar tratamientos para el melasma seguros y eficientes, y en este trabajo se pudo apreciar que el THI demostró un efecto favorable en la percepción de la calidad de vida, pudiendo considerarse como una opción terapéutica.

Finalmente, las principales limitaciones de este trabajo son los pocos estudios realizados para determinar la eficacia de THI, que todos presentaron un alto riesgo de sesgo en el último ítem (otras fuentes de sesgo) debido a que las participantes fueron únicamente mujeres, dos de los estudios fueron realizados por empleados de Beiersdorf AG, Thiamidol® tiene protección de patente por parte de Beiersdorf, además del limitado número de bases de datos consultadas. Otra limitante es que el protocolo de esta revisión sistemática no fue registrado en PROSPERO.

CONCLUSIONES

El THI tiene un buen efecto para el control del melasma, por lo que se puede considerar como una alternativa para su tratamiento; especialmente para pacientes con contraindicaciones para HD. El uso de protector solar de amplio espectro es recomendado para cualquier paciente sometido a tratamiento y mantenimiento post-tratamiento de melasma.

AGRADECIMIENTOS

A Antonio de Jesús García Rodríguez por su apoyo en la selección de los títulos y resúmenes para el desarrollo de la presente revisión sistemática.

Al doctor Víctor Manuel Mendoza Núñez por su asesoría constante, por compartir con sus alumnos su experiencia y conocimiento dando luz a nuestras ideas.

A la Red Académica Asesora de Revisiones Sistemáticas (RAARS) de la FES Zaragoza, UNAM. Proyecto

PAPIME PE210523, por la asesoría metodológica.
FINANCIAMIENTO Y CONFLICTO DE INTERÉS

Los autores declaran que no recibieron apoyo financiero para la investigación, ni presentan ningún conflicto de interés.

REFERENCIAS

1. Arellano I, Ocampo JJ, Rodríguez MA, Silva MA, Estrada L et al. Guías de diagnóstico y manejo de melasma. *Dermatología CMQ*. 2018;16(1):12-23.
2. González N, Robles JC, Ocampo J. Artículo de revisión: hiperpigmentaciones adquiridas. *Dermatología CMQ*. 2017;16(1):50-62.
3. Passeron T, Picardo M. Melasma, a photoaging disorder. *Pigment Cell Melanoma Res*. 2018; 31(4):461-465. doi: 10.1111/pcmr.12684.
4. Basit H, Godse KV, Al Aboud AM. Melasma. 2023. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023.
5. Lee AY. Recent progress in melasma pathogenesis. *Pigment Cell Melanoma Res*. 2015;28(6):648-660. doi: 10.1111/pcmr.12404
6. de Freitas ACP, Rigon RB, Bagatin E, Leonardi GR. Perspectives of topical formulations for melasma. *Int J Dermatol*. 2023;62(2):260-268. doi: 10.1111/ijd.16421.
7. Mercadillo P, Moreno L. Fisiopatología del melasma. *Dermatología CMQ*. 2010; 8 (3):210-217.
8. Rajanala S, Maymone MBC, Vashi NA. Melasma pathogenesis: a review of the latest research, pathological findings, and investigational therapies. *Dermatol Online J*. 2019;25(10):13030/qt47b7r28c.
9. Liu W, Chen Q, Xia Y. New Mechanistic Insights of Melasma. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2023; 16:429-442. doi: 10.2147/CCID.S396272.

10. Kagha K, Fabi S, Goldman MP. Melasma's impact on quality of life. *J Drugs Dermatol.* 2020;19(2):184-187. doi: 10.36849/JDD.2020.4663.
11. Espósito MCC, Espósito ACC, Jorge MFS, D'Elia MPB, Miot HA. Depression, anxiety, and self-esteem in women with facial melasma: an-Internet-based survey in Brazil. *Int J Dermatol.* 2021;60(9): e346-e347. doi: 10.1111/ijd.15490.
12. Anderson L, Rodrigues M. Quality of life in a cohort of melasma patients in Australia. *Australas J Dermatol.* 2019;60(2):160-162. doi: 10.1111/ajd.12969.
13. Pandya AG, Hynan LS, Bhore R, Riley FC, Guevara IL, Grimes P et al. Reliability assessment and validation of the Melasma Area and Severity Index (MASI) and a new modified MASI scoring method. *J Am Acad Dermatol.* 2011;64(1):78-83, 83.e1-2. doi: 10.1016/j.jaad.2009.10.051
14. Tay EY, Gan EY, Tan VWD, Lin Z, Liang Y, Lin F, et al. Pilot study of an automated method to determine Melasma Area and Severity Index. *Br J Dermatol.* 2015; 172(6):1535-1540. doi: 10.1111/bjd.13699.
15. Modasia KH, Kaliyadan F. Digital Tools for Assessing Disease Severity in Dermatology. *Indian Dermatol Online J.* 2022 3;13(2):190-198. doi: 10.4103/idoj.idoj_636_21.
16. Arellano I, Arias I, Barba J, Elizondo A, García A, Garza E, et al. Melasma: Consenso del grupo mexicano para el estudio de los trastornos pigmentarios. *Dermatología CMQ.* 2007;5(2):112-122.
17. Pandya A, Berneburg M, Ortonne JP, Picardo M. Guidelines for clinical trials in melasma. *Pigmentation Disorders Academy.* *Br J Dermatol.* 2006;156 Suppl 1:21-28. doi: 10.1111/j.1365-2133.2006.07590. x.
18. Balkrishnan R, McMichael AJ, Camacho FT, Saltzberg F, Housman TS, Grummer S, et al. Development and validation of a health-related quality of life instrument for women with melasma. *Br J Dermatol.* 2003;149(3):572-577. doi: 11.1046/j.1365-2133.2003.05419. x.
19. Dominguez AR, Balkrishnan R, Ellzey AR, Pandya AG. Melasma in Latina patients: cross-cultural adaptation and validation of a quality-of-life questionnaire in Spanish language. *J Am Acad Dermatol.* 2006;55(1):59-66. doi: 10.1016/j.jaad.2006.01.049.
20. Zubair R, Lyons AB, Vellaichamy G, Peacock A, Hamzavi I. What's new in pigmentary disorders. *Dermatol Clin.* 2019;37(2):175-181. doi: 10.1016/j.det.2018.12.008.
21. Cassiano DP, Espósito ACC, da Silva CN, Lima PB, Dias JAF, Hassun K, et al. Update on melasma- Part II: treatment. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2022;12(9):1989-2012. doi: 10.1007/s13555-022-00780-4
22. Austin E, Nguyen JK, Jagdeo J. Topical Treatments for Melasma: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *J Drugs Dermatol.* 2019;18(11): 1156-1171.
23. Mann T, Gerwat W, Batzer J, Eggers K, Scherner C, Wenck H, et al. Inhibition of human tyrosinase requires molecular motifs distinctively different from mushroom tyrosinase. *J Invest Dermatol.* 2018;138(7):1601-1608. doi: 10.1016/j.jid.2018.01.019.
24. Pennitz A, Kinberger M, Avila Valle G, Passeron T, Nast A, Werner RN. Self-applied topical interventions for melasma: a systematic review and meta-analysis of data from randomized, investigator-blinded clinical trials. *Br J Dermatol.* 2022;187(3):309-317. doi: 10.1111/bjd.21244.
25. Neagu N, Conforti C, Agozzino M, Marangi GF, Morariu SH, Pellacani G, et al. Melasma treatment: a systematic review. *J Dermatolog Treat.* 2022;33(4):1816-1837. doi: 10.1080/09546634.2021.1914313.
26. Urrútia G, Bonfill X. Declaración PRISMA: una propuesta para mejorar la publicación de revisiones sistemáticas y metaanálisis. *Med Clin (Barc).* 2010;135(11):507-511. doi: 10.1016/j.medcli.2010.01.015.
27. Higgins JPT, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Sterne JAC. Assessing risk of bias in a randomized trial. In: Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, et al (Eds). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.3 (updated February 2022). Cochrane, 2022. Available from www.training.cochrane.org/handbook.

28. Higgins JPT, Li T, Deeks JJ (editors). Choosing effect measures and computing estimates of effect. In: Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, (Eds). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.3 (updated February 2022). London: Cochrane; 2022. Available from www.training.cochrane.org/handbook.
29. Arrowitz C, Schoelermann AM, Mann T, Jiang LI, Weber T, Kolbe L. Effective tyrosinase inhibition by thiamidol results in significant improvement of mild to moderate melasma. *J Invest Dermatol*. 2019;139(8):1691-1698.e6. doi: 10.1016/j.jid.2019.02.013.
30. Disphanurat W, Srisantithum B. Efficacy and safety of 0.15% isobutylamido thiazolyl resorcinol combined with hyaluronic acid vs 0.15% isobutylamido thiazolyl resorcinol or hyaluronic acid alone in melasma treatment: A randomized evaluator-blind trial. *J Cosmet Dermatol*. 2021;20(11):3563-3572. doi: 10.1111/jocd.14031.
31. Lima PB, Dias JAF, Cassiano DP, Esposito ACC, Miot LDB, Bagatin E, et al. Efficacy and safety of topical isobutylamido thiazolyl resorcinol (Thiamidol) vs. 4% hydroquinone cream for facial melasma: an evaluator-blinded, randomized controlled trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021;35(9):1881-1887. doi: 10.1111/jdv.17344.
32. Roggenkamp D, Sammain A, Fürstenau M, Kausch M, Passeron T, Kolbe L. Thiamidol® in moderate-to-severe melasma: 24-week, randomized, double-blind, vehicle-controlled clinical study with subsequent regression phase. *J Dermatol*. 2021;48(12):1871-1876. doi: 10.1111/1346-8138.16080.
33. Taylor SC. Epidemiology of skin diseases in ethnic populations. *Dermatol Clin*. 2003;21(4):601-7. doi: 10.1016/s0733-8635(03)00075-5.
34. Handel AC, Miot LD, Miot HA. Melasma: a clinical and epidemiological review. *An Bras Dermatol*. 2014;89(5):771-782. doi: 10.1590/abd1806-4841.20143063.
35. Morgado-Carrasco D, Piquero-Casals J, Granger C, Trullàs C, Passeron T. Melasma: The need for tailored photoprotection to improve clinical outcomes. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2022;38(6):515-521. doi: 10.1111/phpp.12783.
36. McDonald KA, Lytvyn Y, Mufti A, Chan AW, Rosen CF. Review on photoprotection: a clinician's guide to the ingredients, characteristics, adverse effects, and disease-specific benefits of chemical and physical sunscreen compounds. *Arch Dermatol Res*. 2023;315(4):735-749. doi: 10.1007/s00403-022-02483-4.
37. Sarkar R, Ghunawat S, Narang I, Verma S, Garg VK, Dua R. Role of broad-spectrum sunscreen alone in the improvement of melasma area severity index (MASI) and Melasma Quality of Life Index in melasma. *J Cosmet Dermatol*. 2019;18(4):1066-1073. doi: 10.1111/jocd.12911.
38. Vachiramón V, Kositkuljorn C, Leerunyakul K, Chanprapaph K. Isobutylamido thiazolyl resorcinol for prevention of UVB-induced hyperpigmentation. *J Cosmet Dermatol*. 2021;20(3):987-992. doi: 10.1111/jocd.13615.
39. Chang YF, Lee TL, Oyerinde O, Desai SR, Aljabban A, Bay CP, et al. Efficacy and safety of topical agents in the treatment of melasma: What's evidence? A systematic review and meta-analysis. *J Cosmet Dermatol*. 2023;22(4):1168-1176. doi: 10.1111/jocd.15566.
40. McKesey J, Tovar-Garza A, Pandya AG. Melasma Treatment: An Evidence-Based Review. *Am J Clin Dermatol*. 2020;21(2):173-225. doi: 10.1007/s40257-019-00488-w.
41. González-Molina V, Martí-Pineda A, González N. Topical Treatments for Melasma and Their Mechanism of Action. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2022;15(5):19-28.
42. Levitt J. The safety of hydroquinone: a dermatologist's response to the 2006 Federal Register. *J Am Acad Dermatol*. 2007;57(5):854-72. doi: 10.1016/j.jaad.2007.02.020.
43. Ishack S, Lipner SR. Exogenous ochronosis associated with hydroquinone: a systematic review. *Int J Dermatol*. 2022;61(6):675-684. doi: 10.1111/ijd.15878.



44. Charoo NA. Hyperpigmentation: Looking beyond hydroquinone. *J Cosmet Dermatol*. 2022;21(10):4133-4145. doi: 10.1111/jocd.14746.
45. Westerhof W, Kooyers TJ. Hydroquinone and its analogues in dermatology - a potential health risk. *J Cosmet Dermatol*. 2005;4(2):55-59. doi: 10.1111/j.1473-2165.2005.40202.x.
46. Austin E, Nguyen JK, Jagdeo J. Topical Treatments for Melasma: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *J Drugs Dermatol*. 2019;18(11):S1545961619P1156X.
47. Ibrahim ZA, Gheida SF, El Maghraby GM, Farag ZE. Evaluation of the efficacy and safety of combinations of hydroquinone, glycolic acid, and hyaluronic acid in the treatment of melasma. *J Cosmet Dermatol*. 2015;14(2):113-123. doi: 10.1111/jocd.12143.
48. Zhu J, Tang X, Jia Y, Ho CT, Huang Q. Applications and delivery mechanisms of hyaluronic acid used for topical/transdermal delivery - A review. *Int J Pharm*. 2020 30; 578:119127. doi: 10.1016/j.ijpharm.2020.119127.
49. Platsidaki E, Efstathiou V, Markantoni V, Kouris A, Kontochristopoulos G, et al. Self-Esteem, Depression, Anxiety and Quality of Life in Patients with Melasma Living in a Sunny Mediterranean Area: Results from a Prospective Cross-Sectional Study. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2023;13(5):1127-1136. doi: 10.1007/s13555-023-00915-1.
50. Philipp-Dormston WG, Vila Echagüe A, Pérez Dámonte SH, Riedel J, Filbry A, Warnke K, et al. Thiamidol containing treatment regimens in facial hyperpigmentation: An international multi-centre approach consisting of a double-blind, controlled, split-face study and of an open-label, real-world study. *Int J Cosmet Sci*. 2020;42(4):377-387. doi: 10.1111/ics.12626.

Apéndice A. Lista de cotejo sobre el cumplimiento de criterios de PRISMA 2009

| Sección/ tema | # | Elemento de lista de comprobación | Reportado en la página # |
|----------------------------|---|---|--------------------------------|
| TÍTULO | | | |
| Título | 1 | Identifique el informe como una revisión sistemática, un metaanálisis o ambos. | 1 |
| RESUMEN | | | |
| Resumen estructurado | 2 | Proporcione un resumen estructurado que incluya, según corresponda: antecedentes; objetivos; fuentes de datos; criterios de elegibilidad del estudio, participantes e intervenciones; estudiar métodos de evaluación y síntesis; resultados; limitaciones; conclusiones e implicaciones de los hallazgos clave; número de registro de revisión sistemática. | 2-3 |
| INTRODUCCIÓN | | | |
| Fundamento | 3 | Describa la justificación de la revisión en el contexto de lo que ya se conoce. | 4-6 |
| Objetivos | 4 | Proporcione una declaración explícita de las preguntas que se abordan con referencia a los participantes, las intervenciones, las comparaciones, los resultados y el diseño del estudio (PICOS). | 6 |
| MÉTODOS | | | |
| Protocolo y registro | 5 | Indique si existe un protocolo de revisión, si se puede acceder a él y dónde (por ejemplo, dirección web) y, si está disponible, proporcione información de registro, incluido el número de registro. | NO |
| Criterios de admisibilidad | 6 | Especifique las características del estudio (por ejemplo, PICOS, duración del seguimiento) y las características del informe (por ejemplo, años considerados, idioma, estado de publicación) utilizadas como criterios de elegibilidad, dando la justificación. | 6-7 |
| Fuentes de información | 7 | Describa todas las fuentes de información (por ejemplo, bases de datos con fechas de cobertura, contacto con los autores de los estudios para identificar estudios adicionales) en la búsqueda y la fecha de la última búsqueda. | 6 |
| Búsqueda | 8 | Presente una estrategia de búsqueda electrónica completa para al menos una base de datos, incluidos los límites utilizados, de modo que pueda repetirse. | 6-7 |



Apéndice A. Lista de cotejo sobre el cumplimiento de criterios de PRISMA 2009

| Sección/ tema | # | Elemento de lista de comprobación | Reportado en la página # |
|--|----|--|--------------------------------|
| TÍTULO | | | |
| Selección de estudios | 9 | Indique el proceso para seleccionar los estudios (es decir, la selección, la elegibilidad, incluido en la revisión sistemática y, si corresponde, incluido en el metaanálisis). | 7 |
| Proceso de recopilación de datos | 10 | Describir el método de extracción de datos de los informes (por ejemplo, formularios piloto, independientemente, por duplicado) y cualquier proceso para obtener y confirmar los datos de los investigadores. | 8 |
| Elementos de datos | 11 | Enumere y defina todas las variables para las que se buscaron datos (por ejemplo, PICOS, fuentes de financiamiento) y cualquier suposición y simplificación realizada. | 6 |
| Riesgo de sesgo en estudios individuales | 12 | Describa los métodos utilizados para evaluar el riesgo de sesgo de los estudios individuales (incluida la especificación de si esto se hizo a nivel de estudio o de resultado), y cómo se utilizará esta información en cualquier síntesis de datos. | 8 |
| Medidas de síntesis | 13 | Indique las principales medidas de resumen (por ejemplo, coeficiente de riesgos, diferencia de medias). | 8 |
| Síntesis de resultados | 14 | Describa los métodos de manejo de datos y combinación de resultados de estudios, si se realizan, incluyendo medidas de consistencia (por ejemplo, I ²) para cada metaanálisis. | 8-9 |
| Riesgo de sesgo en todos los estudios | 15 | Especifique cualquier evaluación del riesgo de sesgo que pueda afectar la evidencia acumulativa (por ejemplo, sesgo de publicación, informe selectivo dentro de los estudios). | 8 |
| Análisis adicionales | 16 | Describa los métodos de análisis adicionales (por ejemplo, análisis de sensibilidad o de subgrupos, meta-regresión), si se han realizado, indicando cuáles fueron pre-especificados. | NO |
| RESULTADOS | | | |
| Selección de estudios | 17 | Proporcione números de estudios examinados, evaluados para la elegibilidad e incluidos en la revisión, con razones para las exclusiones en cada etapa, idealmente con un diagrama de flujo. | 24 |

Apéndice A. Lista de cotejo sobre el cumplimiento de criterios de PRISMA 2009

| Sección/ tema | # | Elemento de lista de comprobación | Reportado en la página # |
|--|----|--|--------------------------------|
| Características del estudio | 18 | Para cada estudio, presente las características para las que se extrajeron los datos (por ejemplo, tamaño del estudio, PICOS, período de seguimiento) y proporcione las citas. | 27-29 |
| Riesgo de sesgo dentro de los estudios | 19 | Presente datos sobre el riesgo de sesgo de cada estudio y, si está disponible, cualquier evaluación del nivel de resultado (ver ítem 12). | 26 |
| Resultados de estudios individuales | 20 | Para todos los resultados considerados (beneficios o daños), presente, para cada estudio: (a) resumen simple de los datos para cada grupo de intervención, (b) estimaciones de efectos e intervalos de confianza, idealmente con un forest plot. | NO |
| Síntesis de resultados | 21 | Presentar los resultados de cada metaanálisis realizado, incluyendo intervalos de confianza y medidas de consistencia. | NO |
| Riesgo de sesgo en todos los estudios | 22 | Presentar los resultados de cualquier evaluación del sesgo en todos los estudios (véase ítem 15). | 25 |
| Análisis adicional | 23 | Dar resultados de análisis adicionales, si se realizan (por ejemplo, análisis de sensibilidad o de subgrupos, meta-regresión [ver ítem 16]). | NO |
| DISCUSIÓN | | | |
| Resumen de las pruebas | 24 | Resuma los principales hallazgos, incluida la solidez de la evidencia para cada resultado principal; considere su relevancia para los grupos clave (por ejemplo, proveedores de atención médica, usuarios y responsables políticos). | 9-11 |
| Limitaciones | 25 | Discuta las limitaciones a nivel de estudio y resultado (por ejemplo, riesgo de sesgo) y a nivel de revisión (por ejemplo, recuperación incompleta de la investigación identificada, sesgo de notificación). | 15-16 |
| Conclusiones | 26 | Proporcione una interpretación general de los resultados en el contexto de otras pruebas e implicaciones para futuras investigaciones. | 11-16 |
| FINANCIAMIENTO | | | |
| Financiamiento | 27 | Describa las fuentes de financiamiento para la revisión sistemática y otro tipo de apoyo (por ejemplo, el suministro de datos); papel de los financiadores para la revisión sistemática. | 16 |

El número de las páginas corresponde al manuscrito original antes del diseño editorial



Apéndice B. Estudios revisados de texto completo excluidos.

| Referencia | Razón de exclusión |
|---|---|
| <p>1. Philipp-Dormston WG, Vila Echagüe A, Pérez Damonte SH, Riedel J, Filbry A, Warnke K, Lofrano C, et al. Thiamidol containing treatment regimens in facial hyperpigmentation: An international multi-centre approach consisting of a double-blind, controlled, split-face study and of an open-label, real-world study. <i>Int J Cosmet Sci.</i> 2020 ;42(4):377-387. doi: 10.1111/ics.12626.</p> | <p>El artículo reporta el efecto en la disminución del melasma, no reporta los valores basales antes del tratamiento.</p> |



Revisión

Eficacia de la viloxazina oral de liberación prolongada (SPN-812) como tratamiento para el Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad en niños y adolescentes. Una revisión sistemática y meta-análisis

Efficacy of extended-release oral viloxazine (SPN-812) as a treatment for Attention Deficit Hyperactivity Disorder in children and adolescents. A systematic review and meta-analysis

Mario Jaasiel López-Cruz¹ y Alicia Arronte-Rosales²

¹ Alumno del Diplomado en Investigación Clínica y Epidemiológica, FES Zaragoza, UNAM.

² Profesora de asignatura A, integrante de la Unidad de Investigación en Gerontología y de la Red Académica Asesora de Revisiones Sistemáticas (RAARS)

RESUMEN

Introducción. El Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad (TDAH) es el problema psiquiátrico más frecuente en niños y adolescentes, el cual se expresa como niveles patológicos de inatención e hiperactividad que repercuten en la vida del paciente pediátrico. Actualmente la terapia más habitual incluye terapia con fármacos estimulantes, los cuales causan varios efectos secundarios que pueden afectar el desarrollo del niño. Recientemente la FDA aprobó el uso de viloxazina oral en cápsulas de liberación prolongada, un tratamiento no estimulante para el TDAH, en niños y adolescentes. **Objetivo.** Presentar una síntesis del conocimiento sobre la eficacia de la viloxazina oral de liberación prolongada en la disminución de los síntomas del TDAH en pacientes pediátricos, evaluada mediante el instrumento TDAH-RS-5. **Método.** Se llevó a cabo una búsqueda en PubMed, Web Of Science, Scopus, ScienceDirect, y SciELO, hasta el 8 de noviembre de 2022. Se realizó un meta-análisis de los estudios que cumplieron con los criterios de elegibilidad, así como homogeneidad en cuanto diseño, dosis y tiempo de tratamiento, basado en la diferencia de medias en la puntuación TDAH-RS-5 al final del tratamiento. **Resultados.** Se identificaron 4 ensayos clínicos aleatorizados de los cuales 4 fueron incluidos en el meta-análisis. El SPN-812 en dosis de 200 mg mostró una disminución en la puntuación TDAH-RS-5 (DM=-5.84, IC95%: -7.93 a -3.75, p<0.00001, n=715) con respecto al placebo. Por su parte, el SPN-812 de 400 mg también mostró una disminución en la puntuación TDAH-RS-5 (DM=-4.4, IC95%=-6.73 a -2.08, p<0.001, n= 596). **Conclusión.** Los resultados sugieren que la administración de Viloxazina oral de liberación prolongada en pacientes pediátricos puede disminuir los síntomas del TDAH en niños y adolescentes, sin embargo, es necesario realizar más ensayos clínicos aleatorizados, debido al alto riesgo de sesgo de patrocinio, ya que los 4 ensayos clínicos fueron financiados por el laboratorio que fabrica el SPN-812.

Palabras clave: TDAH-RS-5, déficit de atención, hiperactividad, TDAH, viloxazina, SPN-812, no-estimulante, niños, adolescentes

ABSTRACT

Background. Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) is the most frequent psychiatric problem in children and adolescents, which is expressed as pathological levels of inattention and hyperactivity that affect the life of the pediatric patient. Currently, the most common therapy includes therapy with stimulant drugs, which cause several side effects that can affect the development of the child, for which the FDA recently approved the use of oral viloxazine in prolonged-release capsules, however, the studies are inconsistent. **Objective.** To present a synthesis of knowledge on the effectiveness of extended-release oral viloxacin in reducing ADHD symptoms in pediatric patients, evaluated using the ADHD-RS-5 instrument. **Method.** A search was carried out in PubMed, Web Of Science, Scopus, ScienceDirect, and SciELO, until November 8, 2022. A meta-analysis was carried out of the studies that met the eligibility criteria, as well as homogeneity in design, dose and treatment time, based on the mean difference in the ADHD-RS-5 score at the end of treatment. **Results.** Four randomized clinical trials were identified, of which four were included in the meta-analysis. SPN-812 at a dose of 200 mg showed a decrease in the ADHD-RS-5 score (MD=-5.84, 95% CI: -7.93 to -3.75, p<0.00001, n=715) compared to placebo. For its part, SPN-812 400 mg also showed a decrease in the ADHD-RS-5 score (MD=-4.4, 95% CI=-6.73 to -2.08, p<0.001, n=596). **Conclusion.** The results suggest that the administration of extended-release oral Viloxazine in pediatric patients may reduce the symptoms of ADHD in children and adolescents; however, it is necessary to conduct more randomized clinical trials, due to the high risk of sponsorship bias, since the 4 clinical trials were funded by the laboratory that manufactures SPN-812.

Keywords: ADHD-RS-5, attention deficit, hyperactivity, ADHD, viloxazine, SPN-812, non-stimulant, children, adolescents.

Correspondencia: Alicia Arronte-Rosales

E.mail: arronteposgrado@gmail.com

Artículo recibido: 20 de junio de 2023

Artículo aceptado: 15 de noviembre de 2023

López-Cruz MJ y Arronte-Rosales A. Eficacia de la viloxazina oral de liberación prolongada (SPN-812) como tratamiento para el Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad en niños y adolescentes. Una revisión sistemática y meta-análisis. *CyRS*. 2023; 5(2): 41-53 <https://doi.org/10.22201/fesz.26831422e.2023.5.2.5>



INTRODUCCIÓN

El Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad (TDAH) es reconocido por la Organización Mundial de la Salud desde 1992, como una enfermedad categorizada dentro de los trastornos del comportamiento y las emociones, siendo una de las afecciones psiquiátricas con mayor prevalencia en niños, con aproximadamente 5%. Al respecto, el TDAH está categorizado por la *American Psychiatric Association* en su Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales Quinta Edición (DSM-5) como un Trastorno del Neurodesarrollo, definido como “Patrón persistente de inatención y/o hiperactividad-impulsividad que interfiere con el funcionamiento o el desarrollo”.¹ A pesar de no estar bien definida la etiología del TDAH, este suele presentarse con mayor frecuencia en hombres que en mujeres, especialmente durante la juventud. No obstante, esta diferencia en el diagnóstico es aún controversial, debido a un posible sesgo de sexo en el diagnóstico.²

Los niños y adolescentes con TDAH presentan niveles de inatención, desorganización e hiperactividad que impactan en su vida personal e incluso en la de sus padres, quien suelen sentirse frustrados, culpables, deprimidos e insatisfechos en su rol de padres. El TDAH persiste hasta la edad adulta, y se le ha relacionado con desarrollo de trastornos por uso de alcohol/sustancias, conducta antisocial y, con menor frecuencia, con trastornos de ansiedad y depresivos.³⁻⁵

Existen varias herramientas que permiten evaluar la gravedad del TDAH en cada paciente, según el grado de evolución de los síntomas. En este sentido, los estudios realizados en las últimas tres décadas permiten dividir los síntomas en dos grupos según su naturaleza: (i) inatención e (ii) hiperactividad-impulsividad. Para establecer el diagnóstico positivo de TDAH se requiere que los síntomas afecten negativamente el funcionamiento del niño o adolescente en el hogar y la escuela. Por esta razón, la escala TDAH-RS-5 incluye dos escalas que evalúan el deterioro funcional relacionado con la inatención y la hiperactividad-impulsividad en el hogar y en la escuela. Al respecto, la escala TDAH-RS-5 se ajusta a los criterios establecidos por el DSM-5.⁶

El tratamiento habitual incluye terapia conductual, enfocada en disminuir las distracciones y mejorar la

organización del tiempo, así como tratamiento psicofarmacológico, que puede ser estimulante o no estimulante.⁷ El tratamiento farmacológico estimulante para TDAH ha sido ampliamente estudiado, en especial el uso de metilfenidato, y en casi todos los estudios se han encontrado diferencias estadísticamente significativas a favor de dicho fármaco, observándose mejoría en actividad motora, funciones cognitivas, capacidad para interacción social y rendimiento académico. No obstante, este fármaco suele presentar efectos adversos como insomnio, nerviosismo, cefalea, labilidad emocional, vértigos y mareos, así como una disminución en el crecimiento de los niños.⁸

En 2021 la FDA (*Food and Drug Administration*, por sus siglas en inglés) aprobó el uso de la viloxazina oral en cápsulas de liberación prolongada (SPN-812) como tratamiento no estimulante para el TDAH en pacientes pediátricos de 6 a 17 años. La aprobación de este medicamento se fundamentó en una serie de ensayos clínicos controlados de fase III que demostraron una mejoría significativa en pacientes pediátricos diagnosticados con TDAH, sin embargo, todos ellos fueron realizados por el mismo equipo de investigadores, y financiados por *Supernus Pharmaceuticals*, empresa líder en la fabricación de Viloxazina oral de liberación prolongada.⁹

En este marco el objetivo del presente estudio es presentar una síntesis del conocimiento sobre la eficacia de la viloxazina oral de liberación prolongada para la disminución de síntomas en niños con TDAH.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó una revisión sistemática y metaanálisis siguiendo los criterios *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis* (PRISMA)¹⁰ (Apéndice A).

Estrategia de búsqueda

La búsqueda sistemática se realizó en 5 plataformas de documentos científicos: *PubMed*, *Web Of Science*, *Scopus*, *ScienceDirect* y *SciELO*, hasta el 8 de noviembre de 2022, acorde con las palabras clave y estrategias incluidas en el Apéndice B, con el ob-

jetivo de encontrar los ensayos clínicos aleatorizados fase III disponibles en español e inglés que evaluaron la eficacia de la viloxazina oral en niños y/o adolescentes. Adicionalmente, se realizó una búsqueda complementaria en Google, así como en la Cochrane Library.

Para la gestión y el proceso de selección y exclusión de los artículos, se utilizó el *software Mendelley*.

Criterios de inclusión

Se incluyeron ensayos clínicos aleatorizados fase III, en los que participaron pacientes pediátricos de entre 6 y 17 años, con un diagnóstico confirmado de TDAH, en los cuales se comparó Viloxazina oral con placebo.

Desenlace

El desenlace primario incluido en el análisis fue la disminución del puntaje en la escala TDAH-RS-5. Existen otros indicadores que han sido usados en el estudio, diagnóstico y tratamiento del TDAH, como el CGI-S. Sin embargo, en esta revisión se basará el análisis en la puntuación obtenida en el instrumento TDAH-RS-5.

Extracción de datos

Los datos de cada estudio fueron extraídos por dos revisores de manera independiente (MJL-C y AA-R). Se registró de cada estudio el primer apellido del autor y el año de publicación de cada uno de los artículos en que se publicaron los resultados del estudio. Asimismo, se extrajo el tamaño y las características de la población, así como la puntuación inicial de cada grupo de análisis. Subsecuentemente, se extrajo el cambio desde el inicio del estudio (CFB), que indica la proporción de la disminución en cantidad negativa, así como su error estándar correspondiente. Con base en estos datos, se calculó la puntuación final para cada grupo experimental y para el grupo placebo, y se calculó la desviación estándar mediante la fórmula $DE=EE*\sqrt{n}$.

Evaluación de riesgo de sesgo

Para evaluar el riesgo de sesgo se utilizó la herramienta RoB-2 de la Colaboración Cochrane, misma

que actualmente es la más ampliamente utilizada para evaluar el riesgo de sesgo en ensayos clínicos aleatorizados durante la elaboración de revisiones sistemáticas Cochrane y No Cochrane.¹¹ Esta herramienta evalúa siete ámbitos: (i) generación de secuencias aleatorias (sesgo de selección), (ii) ocultación de la asignación (sesgo de selección), (iii) cegamiento de participantes y aplicadores (sesgo de realización), (iv) cegamiento del analista de resultados (sesgo de detección), (v) datos de resultados incompletos (sesgo de deserción), (vi) informe selectivo de resultados (sesgo de informe) y (vii) otras fuentes de sesgo.¹²

Análisis estadístico

Con el fin de evaluar si hay una diferencia significativa en la puntuación TDAH-RS-5 al final del estudio entre el grupo control y el grupo experimental, se calculó la diferencia de medias (DM) entre ambos grupos de análisis con un intervalo de confianza (IC) del 95%. Para estimar la heterogeneidad entre estudios se utilizó el estadístico I^2 , que evalúa la inconsistencia entre estudios, es decir, el impacto que tiene la heterogeneidad estadística en el meta-análisis. Se consideró heterogeneidad significativa un valor de $I^2>50\%$.¹³ El meta-análisis se realizó utilizando un modelo de efectos fijos, debido a la baja heterogeneidad entre estudios ($I^2=0\%$, $p=0.75$). Para el meta-análisis, así como las pruebas de heterogeneidad, se utilizó el *software RevMan* 5.4.1 de la Colaboración Cochrane.

RESULTADOS

Búsqueda sistemática

Mediante la estrategia de búsqueda se obtuvieron un total de 70 artículos en las bases de datos consultadas. La consulta de otras fuentes de información (Google y Cochrane Library) no reportó resultados. Tras la eliminación de artículos duplicados, se revisó el título y resumen de 43 estudios, de los cuales 6 cumplieron los criterios de inclusión para su revisión de texto completo y 2 fueron excluidos por diferentes motivos (Apéndice C), por lo que finalmente 4 cumplieron los criterios de elegibilidad para la revisión sistemática y meta-análisis (Figura 1).

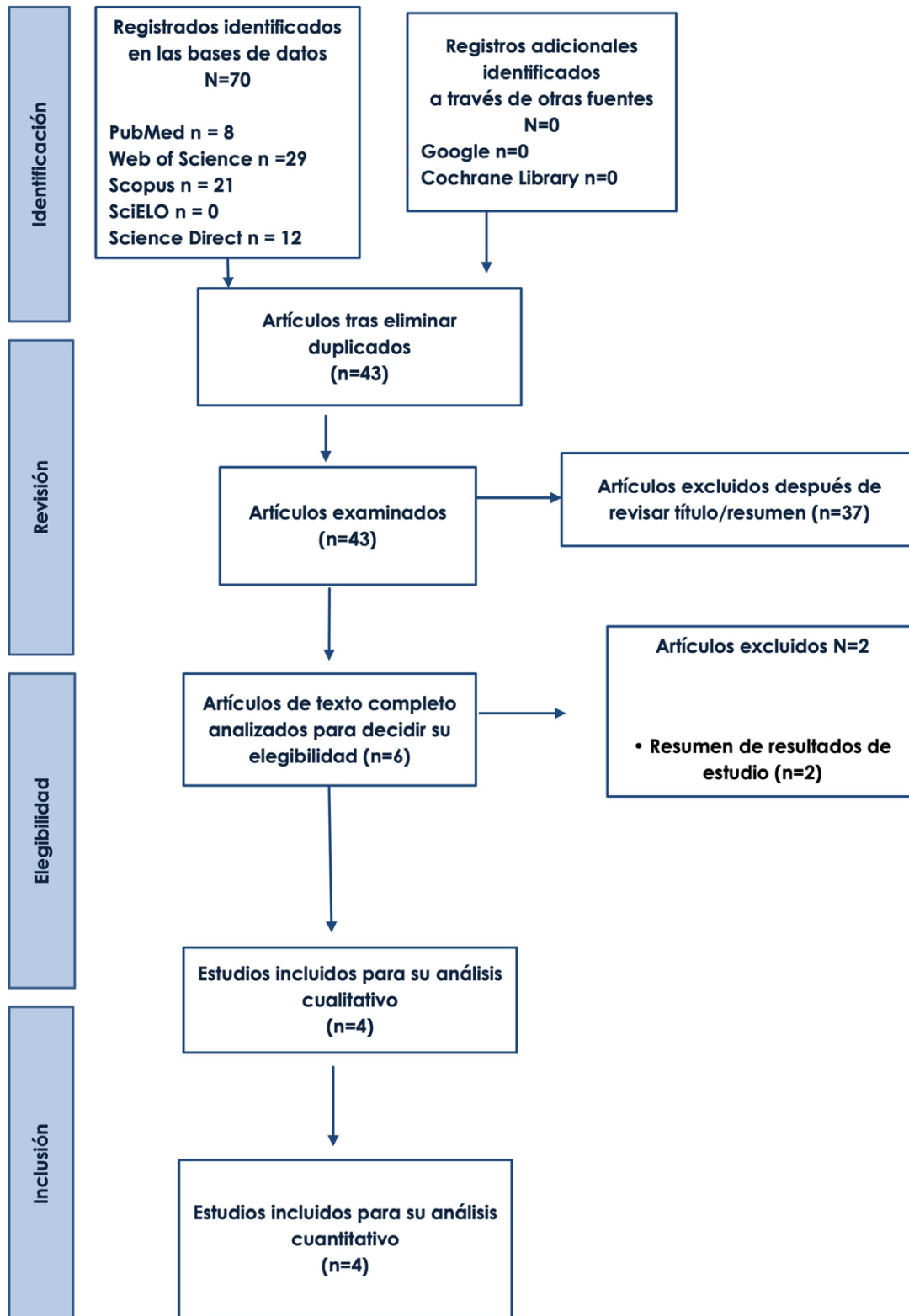


Figura 1. Diagrama de PRISMA sobre la selección de estudios para la revisión sistemática y el meta-análisis

Características de los estudios

Los cuatro estudios incluidos fueron ensayos clínicos aleatorizados fase III, de acuerdo con los criterios de inclusión. Dos ensayos incluyeron sólo a niños de entre 6 y 11 años; los otros dos incluyeron adolescentes de entre 12 y 17 años. El total de sujetos incluidos en el meta-análisis fue de 1354, de los cuales 873 (64.24%) fueron hombres y 481 (35.76%) mujeres. Las dosis de aplicación fueron 100, 200, 400 y 600 mg. Cada uno de los estudios tuvo entre

6 y 8 semanas de duración. Las características de la población y de las intervenciones se encuentran descritas en el Cuadro 1. Por su parte, los resultados de la determinación del riesgo de sesgo se muestran en la Figura 2. Debido a que tres de los artículos fueron publicados el mismo año y por el mismo autor, se agregó un diferenciador con letra para cada uno, siendo: Nasser et al. (2020) (NCT03247530), Nasser et al. (2021) (NCT03247556), Nasser et al. (2021b) (NCT03247517), Nasser et al. (2021c) (NCT03247543).

Cuadro 1. Características principales de los estudios incluidos (N=1354)

| Autor (año) | Características de la población | Dosis | SPN-812 | | Placebo | |
|-------------------------------------|--|--------|----------------------|-------|----------------------|-------|
| | | | TDAH-RS-5 Media (DE) | Total | TDAH-RS-5 Media (DE) | Total |
| Nasser et al. (2020) ¹⁴ | N=460; edad: 8.5±1.7; hombre/mujer: 290/170 | 100 mg | 28.4 (14.06) | 147 | 32.7 (14.19) | 155 |
| | | 200 mg | 26.3 (14.08) | 158 | | |
| Nasser et al. (2021) ¹⁵ | N=292; edad: 13.8±1.6; hombre/mujer: 198/94 | 400 mg | 22.9 (13.53) | 99 | 25.6 (13.52) | 96 |
| | | 600 mg | 23.1 (13.69) | 97 | | |
| Nasser et al. (2021b) ¹⁶ | N= 301; edad: 13.9±1.56; hombre/mujer: 191/110 | 200 mg | 23.9 (14.06) | 94 | 29.1 (13.97) | 104 |
| | | 400 mg | 22.9 (14.01) | 103 | | |
| Nasser et al. (2021c) ¹⁷ | N= 301; edad: 8.4±1.7; hombre/mujer: 194/107 | 200 mg | 26.2 (14.48) | 107 | 31.8 (14.77) | 97 |
| | | 400 mg | 27.5 (14.77) | 97 | | |

Como puede apreciarse en la Figura 2 y 3, existe un alto riesgo de sesgo en el dominio de “otros sesgos” en los cuatro artículos, ya que los cuatro fueron financiados por la empresa Supernus Pharmaceu-

ticals, quien actualmente es el único fabricante de SPN-812 (sesgo de patrocinio).¹⁸ Por otra parte, los artículos no especifican que exista cegamiento de los analistas (probable sesgo de detección).

| | Random sequence generation (selection bias) | Allocation concealment (selection bias) | Blinding of participants and personnel (performance bias) | Blinding of outcome assessment (detection bias) | Incomplete outcome data (attrition bias) | Selective reporting (reporting bias) | Other bias |
|---------------|---|---|---|---|--|--------------------------------------|------------|
| Nasser, 2020 | + | + | + | ? | + | + | - |
| Nasser, 2021 | + | + | + | ? | + | + | - |
| Nasser, 2021b | + | + | + | ? | + | + | - |
| Nasser, 2021c | + | + | + | ? | + | + | - |

Figura 2. Resumen del riesgo de sesgo de los estudios incluidos en el meta-análisis

Meta-análisis

Para el meta-análisis se incluyeron los cuatro estudios seleccionados a través de la revisión sistemática, de los cuales todos utilizaron la escala TDAH-RS-5 para estimar la gravedad de los síntomas en los pacientes. Se realizó un meta-análisis basado en el cálculo de la diferencia de medias (DM) entre el grupo de intervención y el grupo placebo en la puntuación obtenida en el instrumento TDAH-RS-5 al final del estudio. Se realizó el análisis por subgrupos de las dosis más frecuentes: 200mg y 400mg.

La muestra total de los 3 estudios que comprenden el análisis de SPN-812 de 200 mg versus placebo, fue de 715 sujetos, de los cuales 359 recibieron el tratamiento y 356 recibieron un placebo. Se observó una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.00001$) de $DM = -5.84$ puntos en el instrumento TDAH-RS-5 ($IC_{95\%}: -7.93$ a -3.75) a favor del SPN-812 de 200 mg. Además, no se observó heterogeneidad entre los estudios ($I^2 = 0\%$, $p = 0.89$).

Para el subgrupo de SPN-812 de 400 mg se incluyeron 3 estudios, los cuales incluían esta dosis en el grupo de intervención. La muestra total de estos 3 estudios fue de 596 sujetos, de los cuales 299 recibieron el tratamiento y 297 recibieron un placebo. Se observó una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.001$) de $DM = -4.41$ puntos en el instrumento

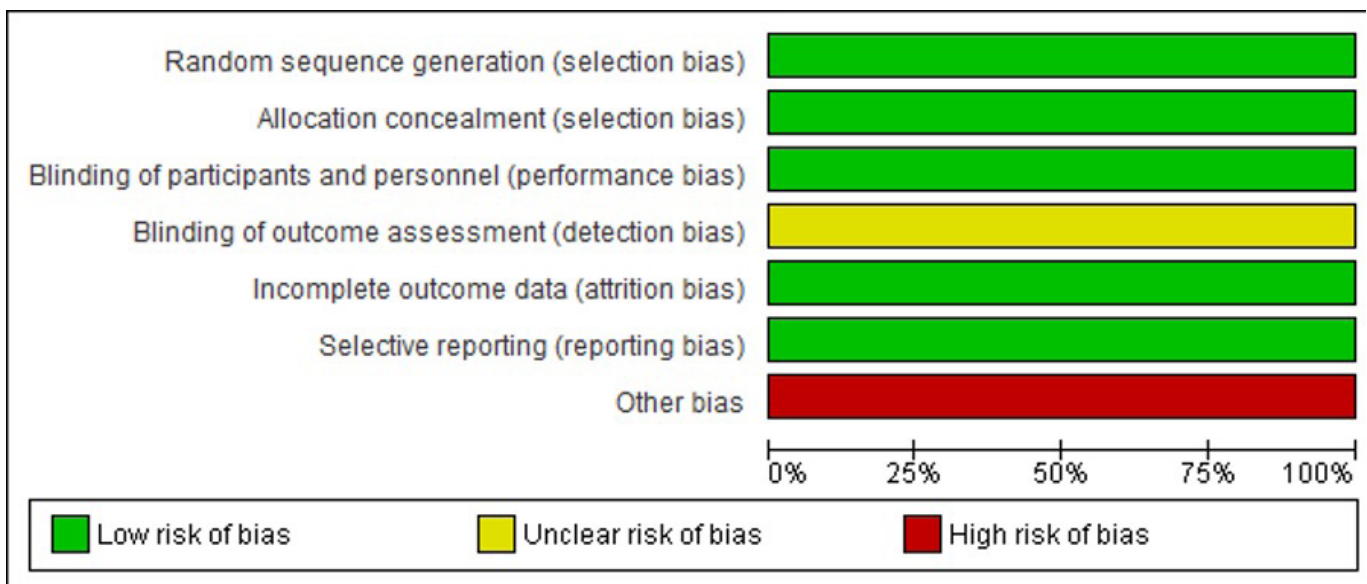


Figura 3. Riesgo de sesgo de los estudios seleccionados

TDAH-RS-5 ($IC_{95\%} = -6.73$ a -2.08) a favor del SPN-812 de 400mg. Por su parte, no se observó heterogeneidad entre los estudios incluidos en esta comparación ($I^2=0\%$, $p=0.75$) (Figura 4).

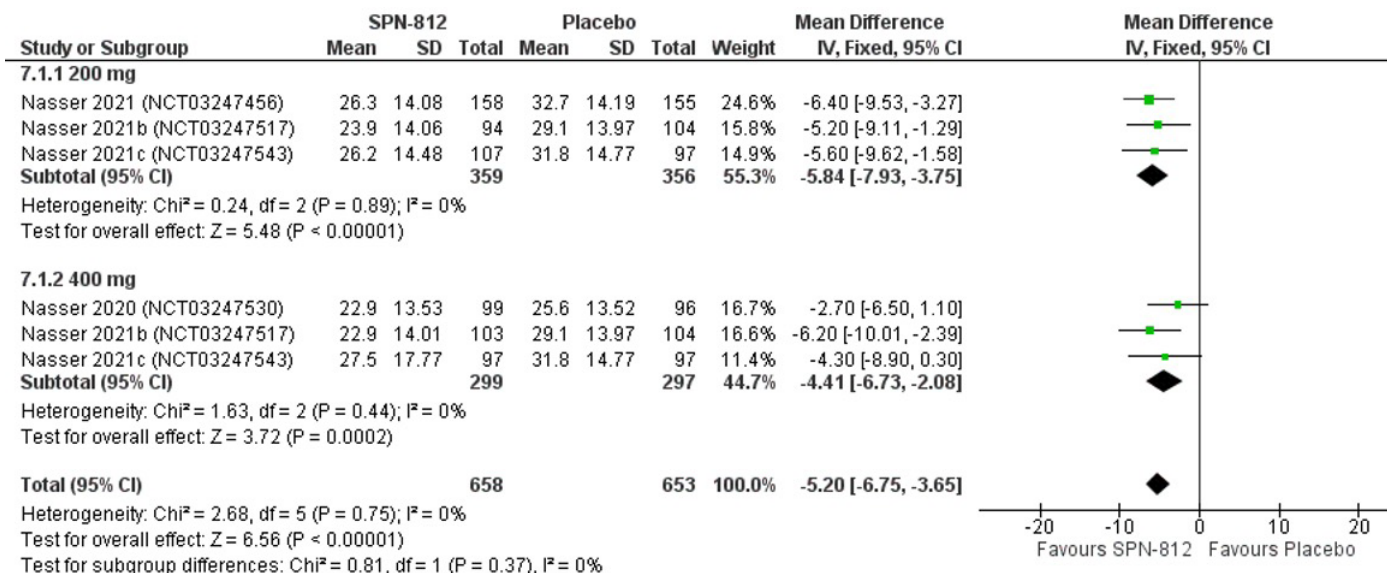


Figura 4. Efecto de SPN-812 sobre la sintomatología clínica de TDAH evaluada a través de la puntuación TDAH-RS-5 por dosis.

DISCUSIÓN

La revisión sistemática y meta-análisis se llevó a cabo con el fin de evaluar la eficacia de la Viloxazina oral de liberación prolongada (SPN-812), recientemente aprobada por la FDA como tratamiento para el TDAH en niños y adolescentes de entre 6 y 17 años. Se incluyeron 4 ensayos clínicos aleatorizados fase III que evaluaron la eficacia del SPN-812 en pacientes pediátricos. La comparación realizada entre SPN-812 de 200 mg y placebo, sugiere una disminución marginal en la sintomatología de TDAH, ya que la puntuación en el instrumento TDAH-RS-5, aunque fue estadísticamente significativa ($DM=-5.84$, $IC_{95\%} : -7.93$ a -3.75 , $p<0.00001$), la significancia clínica podría no ser tan evidente. Por su parte, la comparación entre SPN-812 de 400 mg y Placebo, también mostró una disminución de la puntuación en el instrumento TDAH-RS-5 ($DM=-4.41$, $IC_{95\%} = -6.73$ a -2.08 , $p<0.001$). Es importante señalar que la escala TDAH-RS-5 oscila entre 0 y 54 puntos, por lo que sería importante evaluar si la magnitud del efecto del fármaco cumple con las expectativas terapéuticas en un análisis costo-beneficio.¹⁹

Aunque el meta-análisis muestra una disminución en el puntaje de la TDAH-5, lo que sugiere una mejora en los síntomas de los pacientes pediátricos con respecto al placebo en ambas dosis, llama la atención que no se observó un incremento en el puntaje a mayor dosis, cuyos resultados sugieren que el aumento de dosis no incrementa la disminución de la sintomatología. Esto cobra especial sentido al tomar en cuenta que recientemente se ha sugerido que el mecanismo de acción de la Viloxazina consiste principalmente en la inhibición de los transportadores de norepinefrina, así como en la regulación de la serotonina mediante actividad antagonista en los receptores $HT-5_{2B}$, y agonista en los receptores $HT-5_{2C}$, aumentando los niveles de serotonina extracelular en la corteza prefrontal; sin embargo, el análisis *in vivo* en pacientes pediátricos sugirió que el porcentaje de ocupación de receptores no aumenta de forma dosis-dependiente en dosis mayores a 200 mg.²⁰ No obstante, para evaluar la efectividad de cada dosis se requiere de más estudios que evalúen la efectividad a diferentes dosis terapéuticas.



Durante décadas el tratamiento habitual para TDAH ha consistido en terapia estimulante (metilfenidatos, anfetaminas), no obstante, este tratamiento no siempre resulta adecuado para todos los pacientes; se calcula que del 25% al 30% de los pacientes con terapia estimulante no responden al tratamiento de forma efectiva, o no toleran la terapia con estimulantes.²¹ Por otra parte, la administración de estos fármacos en niños puede tener efectos adversos en el desarrollo de la estatura, o provocar aumento de peso, lo que repercute en la salud física y mental del infante.¹⁹ Aunado a todo ello, es importante recordar que este tipo de fármacos tiene un elevado potencial de dependencia física y psicológica.²² Tomando en cuenta lo anterior, es evidente la necesidad de encontrar alternativas terapéuticas no estimulantes, que reduzcan al máximo los efectos adversos en la población pediátrica que es especialmente vulnerable.

Una de las limitaciones más importantes de esta revisión sistemática fue el escaso número de estudios encontrado, además de que todos fueron publicados por el mismo grupo de investigación y financiados por la empresa líder en fabricación de Viloxazina oral. Aunado a ello, podemos incluir que el protocolo de investigación no fue registrado en PROSPERO o alguna otra plataforma como constancia de los objetivos y la planificación del estudio. Lo anterior pone de manifiesto la necesidad de realizar una síntesis cuando haya una mayor cantidad de estudios disponibles, de ser posible, de algún otro autor sin conflicto de intereses.

CONCLUSIONES

La síntesis del conocimiento presentada sugiere que la administración de Viloxazina oral tiene un efecto estadísticamente significativo sobre la mejoría de los síntomas de TDAH en pacientes pediátricos, sin embargo, la magnitud del efecto podría no ser clínicamente relevante y por lo tanto no justificar el uso del fármaco como un tratamiento único. No obstante, ya que la investigación de la eficacia de estos fármacos es relativamente reciente, se requiere de un mayor número de estudios que evalúen la efectividad del fármaco tanto a diferentes dosis, como en distintos grupos de edad, ya que hay diferencias significativas entre pacientes de 6 años y pacientes de 17 años. Además, se requiere un estudio más amplio del mecanismo de acción de la Viloxazina, ya que su actividad regulatoria en el sistema serotoninérgico podría

tener aplicaciones en distintos trastornos, así como en pacientes con TDAH que presentan agresiones impulsivas u otros trastornos de la conducta.

Por otra parte, considerando que actualmente existe una cantidad importante de fármacos estimulantes como no estimulantes para el tratamiento del TDAH, resultaría conveniente evaluar la eficacia y seguridad del SPN-812 en contraste con otros fármacos de uso recomendado en niños y adolescentes.

AGRADECIMIENTOS

A la Red Académica Asesora de Revisiones Sistemáticas (RAARS) de la FES Zaragoza, UNAM. Proyecto PAPIME PE210523, por la asesoría metodológica.

REFERENCIAS

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition DSM-5TM. Washington, DC: American Psychiatric Publishing; 2013.
2. Mowlem FD, Rosenqvist MA, Martin J, Lichtenstein P, Asherson P, Larsson H. Sex differences in predicting ADHD clinical diagnosis and pharmacological treatment. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2019;28(4):481-489. doi: 10.1007/s00787-018-1211-3.
3. Di Lorenzo R, Balducci J, Poppi C, Arcolin E, Cutino A, Ferri P, D'Amico R, Filippini T. Children and adolescents with ADHD followed up to adulthood: a systematic review of long-term outcomes. *Acta Neuropsychiatr*. 2021;33(6):283-298. doi: 10.1017/neu.2021.23.
4. Escobar R, Soutullo CA, Hervas A, Gastaminza X, Polavieja P, Gilaberte I. Worse quality of life for children with newly diagnosed attention-deficit/hyperactivity disorder, compared with asthmatic and healthy children. *Pediatrics*. 2005;116(3):e364-9. doi: 10.1542/peds.2005-0386.
5. Presentación MJ, Pinto V, Meliá A, Miranda A. Efectos sobre el contexto familiar de una intervención psicosocial compleja en niños con TDAH. *Escritos de Psicología*. 2009; 2(3):18-26.
6. DuPaul G, Power T, Anastopoulos A, Reid R. Escala de evaluación TDAH-RS-5 para niños y adolescentes. New York: Manual Moderno; 2018.

7. Gratch L. El trastorno por déficit de atención (ADD-ADHD): Clínica, diagnóstico y tratamiento en la infancia, la adolescencia y la adultez. 2a Edición. España: Editorial Médica Panamericana; 2011.
8. Salazar M, Peralta C, Pastor FJ. Tratado de Psicofarmacología: Bases y aplicación Clínica. 2a Edición. España: Editorial Médica Panamericana; 2012.
9. Lamb YN. Viloxazine: Pediatric First Approval. *Paediatr Drugs*. 2021;23(4):403-409. doi: 10.1007/s40272-021-00453-3.
10. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2021; 74(9):790-799. doi: 10.1016/j.rec.2021.07.010.
11. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2019; 366: l4898.
12. Minozzi S, Cinquini M, Gianola S, Gonzalez-Lorenzo M, Banzi R. The revised Cochrane risk of bias tool for randomized trials (RoB 2) showed low interrater reliability and challenges in its application. *J Clin Epidemiol*. 2020;126:37-44. doi: 10.1016/j.jclinepi.2020.06.015.
13. Migliavaca, CB, Stein, C, Colpani, V, et al. Meta-analysis of prevalence: I2 statistic and how to deal with heterogeneity. *Res Syn Meth*. 2022; 13(3): 363-367. doi:10.1002/jrsm.1547
14. Nasser A., Liranso T., Adewole T., et. al.: A phase III, randomized, placebo-controlled trial to assess the efficacy and safety of once-daily SPN-812 (viloxazine extended-release) in the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in school-age children. *Clin Ther*. 2020; 42 (8):1452-1466.
15. Nasser A, Liranso T, Adewole T, Fry N, Hull JT, Chowdhry F, et al. A Phase 3 Placebo-Controlled Trial of Once-Daily 400-mg and 600-mg SPN-812 (Viloxazine Extended-Release) in Adolescents with ADHD. *Psychopharmacol Bull*. 2021; 51(2):43-64.
16. Nasser A, Liranso T, Adewole T, Fry N, Hull JT, Busse GD, et al. A Phase 3, Placebo-Controlled Trial of Once-Daily Viloxazine Extended-Release Capsules in Adolescents With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *J Clin Psychopharmacol*. 2021;41(4):370-380. doi: 10.1097/JCP.0000000000001404.
17. Nasser A, Liranso T, Adewole T, et al. Once-Daily SPN-812 200 and 400 mg in the treatment of ADHD in School-aged Children: A Phase III Randomized, Controlled Trial. *Clin Ther*. 2021; (43(4): 684-700.
18. Saltaji H, Armijo-Olivo S, Cummings GG, Amin M, Major PW, da Costa BR. Influence of Sponsorship Bias on Treatment Effect Size Estimates in Randomized Trials of Oral Health Interventions: A Meta-epidemiological Study. *J Evid Based Dent Pract*. 2021;21(2):101544. doi: 10.1016/j.jebdp.2021.101544.
19. Nasser A, Kosheleff AR, Hull JT, Liranso T, Qin P, Busse GD, et al. Translating Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Rating Scale-5 and Weiss Functional Impairment Rating Scale-Parent Effectiveness Scores into Clinical Global Impressions Clinical Significance Levels in Four Randomized Clinical Trials of SPN-812 (Viloxazine Extended-Release) in Children and Adolescents with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2021;31(3):214-226. doi: 10.1089/cap.2020.0148.
20. Yu C, Garcia-Olivares J, Candler S, Schwabe S, Maletic V. New Insights into the Mechanism of Action of Viloxazine: Serotonin and Norepinephrine Modulating Properties. *J Exp Pharmacol*. 2020;12:285-300. doi: 10.2147/JEP.S256586
21. Cutler AJ, Mattingly GW, Jain R, O'Neal W. Current and future nonstimulants in the treatment of pediatric ADHD: monoamine reuptake inhibitors, receptor modulators, and multimodal agents. *CNS Spectr*. 2022;27(2):199-207. doi: 10.1017/S1092852920001984
22. Posner J, Polanczyk GV, Sonuga-Barke E. Attention-deficit hyperactivity disorder. *Lancet*. 2020;395(10222):450-462. doi: 10.1016/S0140-6736(19)33004-1.

Apéndice A. Lista de verificación de cumplimiento metodológicos de PRISMA-2009

| Sección/ tema | # | Elemento de lista de comprobación | Reportado en la página # |
|---------------------------------|---|---|--------------------------------|
| TÍTULO | | | |
| Título | 1 | Identifique el informe como una revisión sistemática, un metaanálisis o ambos. | 1 |
| RESUMEN | | | |
| Resumen es- tructurado | 2 | Proporcione un resumen estructurado que incluya, según corresponda: antecedentes; objetivos; fuentes de datos; criterios de elegibilidad del estudio, participantes e intervenciones; estudiar métodos de evaluación y síntesis; resultados; limitaciones; conclusiones e implicaciones de los hallazgos clave; número de registro de revisión sistemática. | 2, 3 |
| INTRODUCCIÓN | | | |
| Fundamento | 3 | Describa la justificación de la revisión en el contexto de lo que ya se conoce. | 2 |
| Objetivos | 4 | Proporcione una declaración explícita de las preguntas que se abordan con referencia a los participantes, las intervenciones, las comparaciones, los resultados y el diseño del estudio (PICOS). | 3 |
| MÉTODOS | | | |
| Protocolo y registro | 5 | Indique si existe un protocolo de revisión, si se puede acceder a él y dónde (por ejemplo, dirección web) y, si está disponible, proporcione información de registro, incluido el número de registro. | - |
| Criterios de ad- misibilidad | 6 | Especifique las características del estudio (por ejemplo, PICOS, duración del seguimiento) y las características del informe (por ejemplo, años considerados, idioma, estado de publicación) utilizadas como criterios de elegibilidad, dando la justificación. | 4 |
| Fuentes de información | 7 | Describa todas las fuentes de información (por ejemplo, bases de datos con fechas de cobertura, contacto con los autores de los estudios para identificar estudios adicionales) en la búsqueda y la fecha de la última búsqueda. | 3 |
| Búsqueda | 8 | Presente una estrategia de búsqueda electrónica completa para al menos una base de datos, incluidos los límites utilizados, de modo que pueda repetirse. | 3 |

Apéndice A. Lista de verificación de cumplimiento metodológicos de PRISMA-2009

| Sección/ tema | # | Elemento de lista de comprobación | Reportado en la página # |
|--|----|--|--------------------------------|
| TÍTULO | | | |
| Selección de estudios | 9 | Indique el proceso para seleccionar los estudios (es decir, la selección, la elegibilidad, incluido en la revisión sistemática y, si corresponde, incluido en el metaanálisis). | 5,6 |
| Proceso de recopilación de datos | 10 | Describir el método de extracción de datos de los informes (por ejemplo, formularios piloto, independientemente, por duplicado) y cualquier proceso para obtener y confirmar los datos de los investigadores. | 5 |
| Elementos de datos | 11 | Enumere y defina todas las variables para las que se buscaron datos (por ejemplo, PICOS, fuentes de financiamiento) y cualquier suposición y simplificación realizada. | 5 |
| Riesgo de sesgo en estudios individuales | 12 | Describa los métodos utilizados para evaluar el riesgo de sesgo de los estudios individuales (incluida la especificación de si esto se hizo a nivel de estudio o de resultado), y cómo se utilizará esta información en cualquier síntesis de datos. | 5 |
| Medidas de síntesis | 13 | Indique las principales medidas de resumen (por ejemplo, cociente de riesgos, diferencia de medias). | 5 |
| Síntesis de resultados | 14 | Describa los métodos de manejo de datos y combinación de resultados de estudios, si se realizan, incluyendo medidas de consistencia (por ejemplo, I ²) para cada metaanálisis. | 5 |
| Riesgo de sesgo en todos los estudios | 15 | Especifique cualquier evaluación del riesgo de sesgo que pueda afectar la evidencia acumulativa (por ejemplo, sesgo de publicación, informe selectivo dentro de los estudios). | 8,10 |
| Análisis adicionales | 16 | Describa los métodos de análisis adicionales (por ejemplo, análisis de sensibilidad o de subgrupos, meta-regresión), si se han realizado, indicando cuáles fueron pre-especificados. | 9 |
| RESULTADOS | | | |
| Selección de estudios | 17 | Proporcione números de estudios examinados, evaluados para la elegibilidad e incluidos en la revisión, con razones para las exclusiones en cada etapa, idealmente con un diagrama de flujo. | 6 |

Apéndice A. Lista de verificación de cumplimiento metodológicos de PRISMA-2009

| Sección/ tema | # | Elemento de lista de comprobación | Reportado en la página # |
|--|----|--|--------------------------------|
| RESULTADOS | | | |
| Características del estudio | 18 | Para cada estudio, presente las características para las que se extrajeron los datos (por ejemplo, tamaño del estudio, PICOS, período de seguimiento) y proporcione las citas. | 6 |
| Riesgo de sesgo dentro de los estudios | 19 | Presente datos sobre el riesgo de sesgo de cada estudio y, si está disponible, cualquier evaluación del nivel de resultado (ver ítem 12). | 8 |
| Resultados de estudios individuales | 20 | Para todos los resultados considerados (beneficios o daños), presente, para cada estudio: (a) resumen simple de los datos para cada grupo de intervención, (b) estimaciones de efectos e intervalos de confianza, idealmente con un forest plot. | 9 |
| Síntesis de resultados | 21 | Presentar los resultados de cada metaanálisis realizado, incluyendo intervalos de confianza y medidas de consistencia. | 9 |
| Riesgo de sesgo en todos los estudios | 22 | Presentar los resultados de cualquier evaluación del sesgo en todos los estudios (véase ítem 15). | 7,8 |
| Análisis adicional | 23 | Dar resultados de análisis adicionales, si se realizan (por ejemplo, análisis de sensibilidad o de subgrupos, meta-regresión [ver ítem 16]). | 9 |
| DISCUSIÓN | | | |
| Resumen de las pruebas | 24 | Resuma los principales hallazgos, incluida la solidez de la evidencia para cada resultado principal; considere su relevancia para los grupos clave (por ejemplo, proveedores de atención médica, usuarios y responsables políticos). | 10 |
| Limitaciones | 25 | Discuta las limitaciones a nivel de estudio y resultado (por ejemplo, riesgo de sesgo) y a nivel de revisión (por ejemplo, recuperación incompleta de la investigación identificada, sesgo de notificación). | 10 |
| Conclusiones | 26 | Proporcione una interpretación general de los resultados en el contexto de otras pruebas e implicaciones para futuras investigaciones. | 10 |
| FINANCIAMIENTO | | | |
| Financiamiento | 27 | Describa las fuentes de financiamiento para la revisión sistemática y otro tipo de apoyo (por ejemplo, el suministro de datos); papel de los financiadores para la revisión sistemática. | - |

El número de páginas corresponde al manuscrito original antes del diseño editorial.

Apéndice B. Estrategias de búsqueda por cada base de datos.

| Base de datos | Estrategia | Resultado |
|----------------|--|----------------|
| Web Of Science | (ADHD OR "attention deficit" AND children OR "school-age children" NOT adult) AND (viloxazine OR "viloxazine extended-release" OR SPN-812 OR "viloxazine ER") Se utilizó la condición "NOT ADULT" que proporciona la herramienta de edición de búsqueda | 29; 20/11/22 |
| PubMed | (ADHD[TIAB] OR "attention deficit" AND children OR "school-age children") AND (viloxazine OR "viloxazine extended-release" OR "viloxazine ER" OR SPN-812) Se aplicó el filtro Randomized Controlled Trial | 8; 18/11/2022 |
| Scopus | ((viloxazine) OR (spn-812)) AND (adhd) AND ((children) OR (adolescents) AND NOT (adults)) | 21; 20/11/22 |
| SciELO | ((tdah) AND (niños) OR (adolescentes)) AND (viloxazina) Se aplicó el filtro Randomized Controlled Trial | 0; 18/11/2022 |
| ScienceDirect | (ADHD OR "attention deficit" AND children OR "school-age children" NOT adult) AND (viloxazine OR "viloxazine extended-release" OR SPM-812 OR "viloxazine ER") Se aplicó el filtro Research articles | 12; 18/11/2022 |

Apéndice C. Listado de estudios de texto completo que no cumplieron con los criterios de elegibilidad.

| Referencia | Motivo de exclusión |
|---|---|
| Nasser A, Hull J, Chowdhry FA, Adewole T, Liranso T, Marcus R. Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Studies Evaluating Efficacy and Safety of Extended-Release Viloxazine (SPN-812) for Pediatric ADHD: Update on the Second Adolescent Study. <i>Neurotherapeutics</i> . 2019; 16(3): 915. doi:10.1007/s13311-019-00751-2 | Resumen de resultados de un ensayo clínico ya incluido. |
| Adewole T, Liranso T, et al. A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study (p301) assessing the efficacy and safety of SPN-812 (extended-release viloxazine) 100 and 200mg for the treatment of ADHD in children. <i>J Am Acad Child Adolesc Psychiatry</i> . 2019; 58(10):S169–70. | Resumen de resultados de un ensayo clínico ya incluido. |



Revisión

Bases moleculares del efecto la restricción calórica sobre la activación de sirtuina-1 y la longevidad. Una revisión narrativa*Molecular basis of the effect of caloric restriction on sirtuin-1 activation and longevity. A narrative review***Fernanda Cortés-Palma,¹ Daniela Tehozol-Limón,¹ Roger Gutiérrez-Juárez²**¹ Pasante de Médico Cirujano, FES Zaragoza, UNAM. Las dos primeras autoras colaboraron equitativamente a la elaboración del artículo.² Profesor titular de la Carrera de Médico Cirujano, FES Zaragoza, UNAM**RESUMEN**

Introducción. El envejecimiento es un proceso natural e inevitable en el que intervienen diversos factores cuya comprensión detallada permitiría desarrollar estrategias para alargar la vida útil reduciendo las enfermedades y discapacidades, y disminuir el impacto que estas representan. En este sentido, la restricción calórica (RC) es una de las estrategias que ha demostrado su efectividad sobre un incremento en la longevidad a través de la activación de sirtuina-1 (SIRT1). **Objetivo.** Presentar el estado del arte del conocimiento de las bases moleculares del efecto la restricción calórica sobre la activación de sirtuina-1 y la longevidad. **Desarrollo.** La RC es una intervención nutricional en la cual se disminuye la cantidad de calorías en la dieta, sin llegar a la desnutrición, con el objetivo de mejorar la salud metabólica del individuo. Las sirtuinas regulan la expresión de genes y el metabolismo celular. Específicamente, la sirtuina 1 (SIRT1) es la sirtuina de mayor interés debido a su papel como sensor nutricional y regulador de la proliferación celular. La RC promueve su activación, dando como resultado un aumento de la sensibilidad a la insulina, lo que convierte a SIRT1 en un potente regulador del metabolismo de los macronutrientes, contribuyendo a disminuir la incidencia de enfermedades relacionadas con el envejecimiento y, posiblemente, a aumentar la esperanza de vida. Además, SIRT1 puede ser activada por moléculas naturales exógenas como el resveratrol, y por proteínas endógenas como AROS; o inhibida por proteínas endógenas como DBC1. **Conclusión.** La restricción calórica se perfila como una estrategia altamente eficaz, para prevenir o retardar las comorbilidades del envejecimiento. Sin embargo, su verdadero potencial reside en la explotación farmacológica o nutracéutica de las moléculas reguladoras de SIRT1. Éstas mimetizan los efectos de la RC sin cambios extremos en el estilo de vida.

Palabras clave: Sirtuinas, restricción calórica, envejecimiento, metabolismo, sensibilidad a la insulina.

ABSTRACT

Introduction. Aging is a natural and inevitable biological process in which intrinsic as well as extrinsic factors are involved. An in-depth understanding of these factors is essential in the development of strategies aimed at extending life and promoting a more productive and enjoyable old age. In this sense, caloric restriction (CR) is one of the strategies that has demonstrated its effectiveness in increasing longevity through the activation of sirtuin-1 (SIRT1). **Aim.** Present the state of the art of knowledge of the molecular bases of the effect of caloric restriction on sirtuin-1 activation and longevity. **Narrative.** CR is a nutritional intervention in which the number of calories in the diet is markedly reduced, but not to the extent of producing malnourishment. Sirtuins regulate gene expression and cellular metabolism. SIRT1 is a sirtuin family member that has attracted a great deal of interest due to its role as a nutrient sensor and a regulator of cell proliferation. Its activation by CR increases insulin sensitivity making SIRT1 a powerful regulator of the metabolism of carbohydrates and lipids, potentially contributing not only to decreasing the development of aging related diseases but also to improving life expectancy. Moreover, SIRT1 can be activated by both exogenous compounds like resveratrol, or endogenous proteins such as AROS; lastly, it can also be inhibited by endogenous factors like the protein DBC1. **Conclusion.** CR is emerging as a promising albeit not practical strategy to effectively prevent or delay the development of age-related comorbidities. Nevertheless, its true potential resides in the pharmacological or nutraceutical exploitation of SIRT1 regulators. Some of them may mimic CR but without the need for extreme lifestyle changes.

Keywords: Sirtuins, caloric restriction, aging, metabolism, insulin sensitivity.

Correspondencia: Roger Gutiérrez-Juárez

E.mail: roger.gutierrez@zaragoza.unam.mx

Artículo recibido: 26 de junio de 2023

Artículo aceptado: 15 de diciembre de 2023

Cortés-Palma F, Tehozol-Limón D y Gutiérrez-Juárez R. Bases moleculares del efecto la restricción calórica sobre la activación de sirtuina-1 y la longevidad. Una revisión narrativa. *CyRS*. 2023; 5(2): 54-74. <https://doi.org/10.22201/fesz.26831422e.2023.5.2.6>

INTRODUCCIÓN

El envejecimiento es un proceso biológico complejo que representa el inevitable punto final a la existencia de un organismo, pero ¿Qué significa envejecer? ¿Cómo definimos el envejecimiento? No existe una definición unánime sobre el concepto de envejecimiento, sin embargo, todos tenemos una idea razonablemente clara de los cambios observados durante el envejecimiento. Pensemos en que es el resultado de un proceso intrínseco en el que nuestras interacciones con el medio ambiente, como la luz solar, las toxinas, y los compuestos que consumimos en nuestras dietas, causan cambios en la estructura y función de nuestras células, y todas las moléculas que las componen. Con el paso del tiempo, la capacidad de respuesta celular al estrés disminuye, aumenta el desequilibrio homeostático y el organismo se vuelve más vulnerable a las patologías relacionadas con el envejecimiento.¹ Las respuestas a esos factores están determinadas por nuestra composición genética individual y única. Envejecer, por lo tanto, no es un proceso lineal ni uniforme, cada persona envejece a un ritmo distinto que no depende sólo de la edad cronológica sino de la edad biológica, las cuales no siempre coinciden.² La edad biológica dependerá, por lo tanto, de nuestra gené-

tica y de las acciones para el cuidado de nuestra salud que adoptemos durante el curso de nuestras vidas.

La comprensión adecuada de los mecanismos involucrados en el proceso del envejecimiento permitiría desarrollar estrategias para alargar la vida útil, reducir las enfermedades y discapacidades asociadas. También permitiría disminuir el impacto económico y social que producen las enfermedades que acompañan a la vejez. Debido al interés socioeconómico que reviste el crecimiento de la población adulta mayor a nivel mundial en la última década, la investigación en gerontología ha tenido un notable repunte. En años recientes, López-Otín *et al.* (2013)³ hicieron una contribución seminal al proponer un modelo que agrupa los principales factores distintivos “hallmarks” del envejecimiento (Figura 1) en las 9 categorías siguientes: 1) Inestabilidad genómica, 2) Desgaste de los telómeros, 3) Alteraciones epigenéticas, 4) Pérdida de proteostasis, 5) Detección de nutrientes desregulada, 6) Disfunción mitocondrial, 7) Senescencia celular, 8) Agotamiento de células troncales y 9) Comunicación intercelular alterada.^{3,4} Posteriormente, un grupo de científicos del *National Institute of Health*

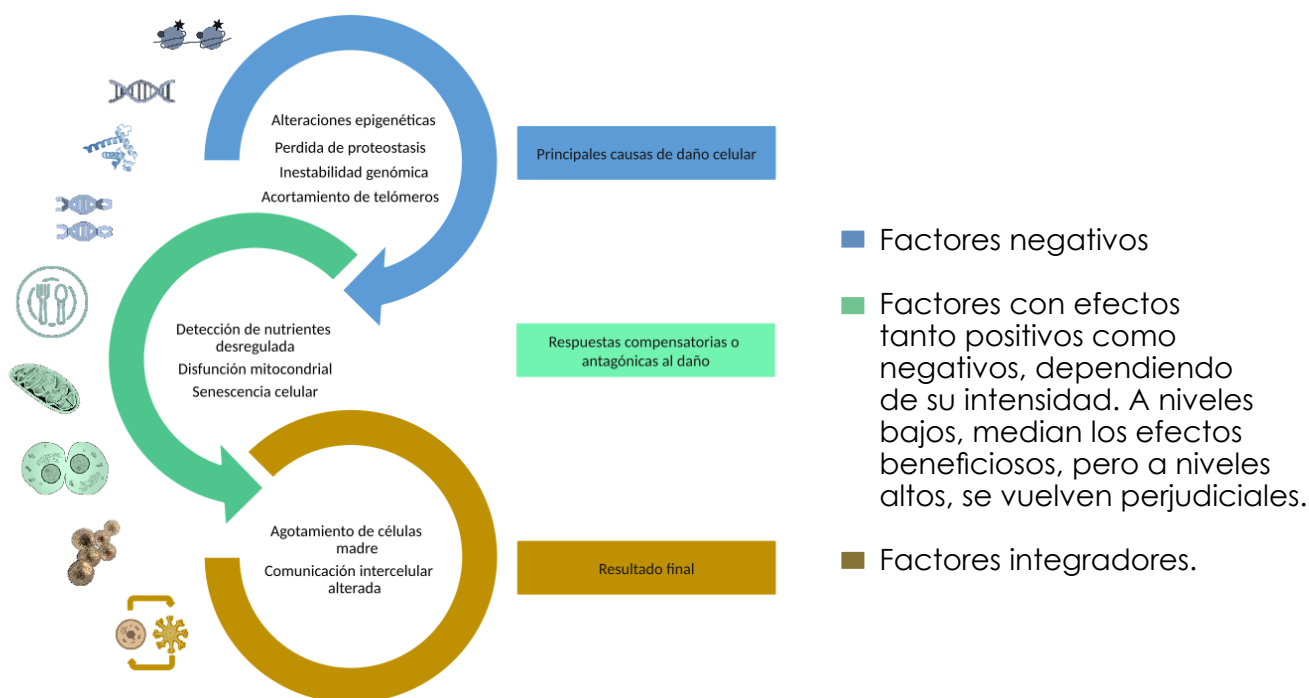


Figura 1. Los nueve principales factores distintivos del envejecimiento agrupados por jerarquía de daño.

(NIH) publicó un artículo clave para el entendimiento del proceso de envejecimiento en el que se proponen el concepto de los llamados 7 pilares del envejecimiento, que incluyen: 1) Epigenética 2) Metabolismo 3) Daño macromolecular 4) Inflamación 5) Respuesta al estrés 6) Proteostasis y 7) Células troncales y regeneración celular.⁵ Estos factores que impulsan el envejecimiento no son independientes, sino que son procesos altamente entrelazados, y la interacción entre cada uno de ellos es fundamental para la evolución del proceso de envejecimiento (Cuadro 1).

Cuadro 1. Artículos que introdujeron conceptos nuevos a la investigación sobre el envejecimiento.

| Autor/ año | Objetivo | Tipo de estudio | Conclusiones |
|---------------------------------------|--|-----------------|--|
| López-Otín et al. (2013) ³ | Enumerar los principales factores distintivos del envejecimiento en diferentes organismos, con especial énfasis en el envejecimiento de los mamíferos. | Ensayo | Se propusieron 9 factores distintivos de envejecimiento 1) inestabilidad genómica, 2) desgaste de los telómeros, 3) alteraciones epigenéticas, 4) pérdida de proteostasis, 5) detección de nutrientes desregulada, 6) disfunción mitocondrial, 7) senescencia celular, 8) agotamiento de células madre y 9) comunicación intercelular alterada. Se agruparon los 9 factores distintivos del envejecimiento en 3 categorías, factores primarios, factores antagonicos y factores integradores |
| Kennedy et al. (2014) ⁵ | Describir los vínculos que existen entre el envejecimiento y las enfermedades crónicas | Ensayo | Se proponen los 7 pilares del envejecimiento: 1) Epigenética 2) Metabolismo 3) Daño macromolecular 4) Inflamación 5) Respuesta al estrés 6) Proteostasis y 7) Células madre y regeneración celular Se hizo una actualización de los factores distintivos, resultando 12 factores distintivos de envejecimiento: |
| López-Otín et al. (2023) ⁴ | Nueva edición de las señas de identidad del envejecimiento que incorpore los principales conocimientos obtenidos una década después. | Revisión | 1) Inflamación crónica 2) Disbiosis 3) Inestabilidad genómica 4) Desgaste de los telómeros 5) Alteraciones epigenéticas 6) Pérdida de proteostasis 7) Macroautofagia discapacitada 8) Detección de nutrientes desregulada 9) Disfunción mitocondrial 10) Senescencia celular 11) Agotamiento de células madre 12) Comunicación intercelular alterada |

ESTRATEGIAS ANTIENVEJECIMIENTO

Si bien el envejecimiento es un proceso fisiológico que no puede evitarse, si se puede fomentar y mantener una capacidad funcional que permita el bienestar en la vejez, para que la persona mayor sea capaz de hacer, por sí misma, en las mejores condiciones y durante el máximo tiempo posible, las cosas a las que le damos valor.

Hasta ahora, la única intervención que ha demostrado disminuir los marcadores del proceso de envejecimiento, mejorar la salud y prolongar la vida en todas las especies investigadas, incluidos los humanos, es la restricción calórica (RC) (Figura 2).⁶⁻⁹ Se ha postulado que la disminución en la ingesta de nutrientes puede ayudar a reducir el envejecimiento de las células, ya que ralentiza el proceso de senescencia,

disminuye la producción de radicales libres (RL) y especies reactivas de oxígeno (EROs) y reduce la inflamación. Además, disminuye la formación de productos finales de glicación avanzada (AGEs, *Advanced Glycation End-products*) que provienen del metabolismo anormal de la glucosa, de los alimentos y su preparación, lo que a su vez disminuye el estrés oxidante (EOx). Al ser una intervención que puede interferir con el envejecimiento, la RC ha alimentado la fascinación, el interés y la investigación en el campo biomédico.^{10,11}

ANTECEDENTES HISTÓRICOS DE LA RESTRICCIÓN CALÓRICA

Hace aproximadamente 70 años, se realizaron los primeros experimentos en ratas que sugerían los potenciales beneficios de la RC sobre la esperanza de vida y la salud.¹²⁻¹⁴ La RC es una intervención nutricional en la que se disminuye la cantidad de calorías ingeridas en la dieta sin llegar a la desnutrición.¹⁵ Los investigadores pioneros en la investigación de la RC, McCay y Crowell, sabían por estudios previos que el crecimiento retardado tenía efectos sobre el aumento en la esperanza de vida en ratas (Cuadro 2).^{12,13} Posteriormente, realizaron un estudio con el objetivo de determinar el efecto del crecimiento retardado sobre la duración total de la vida en los roedores, y medir sus efectos sobre el tamaño final del cuerpo.¹⁴ Para su estudio utilizaron 106 ratas para demostrar que se podía retardar el crecimiento de estas mediante la restricción de calorías en la dieta, por lo que tras destetarlas, las dividieron en tres grupos a los que alimentaron de formas diferentes. Un primer grupo se tomó como control y se le alimentó a libre demanda (*ad libitum*); a un segundo grupo se le diseñó una dieta que restringía el aporte de calorías, pero tenía cantidades adecuadas de vitaminas, minerales y nutrientes, la cual se implementó desde el destete; y a un tercer grupo se le permitió comer *ad libitum* por dos semanas después del destete para posteriormente ser restringido del mismo modo que el segundo grupo. Al final del estudio se observó que las ratas del grupo control, que fueron alimentadas *ad libitum*, vivieron un promedio de 642 días, mientras que las ratas del grupo que fueron restringidas de calorías desde el destete vivieron un promedio de 798 días. Finalmente, las ratas que fueron restringidas de calorías dos semanas después del destete vi-

vieron un promedio de 860 días. En estudios previos, estos investigadores observaron que sus colonias de ratas macho vivían un promedio de 500 días. En este estudio, la mayor duración alcanzada por cualquier individuo fue de 1,421 días. Incluso quedaban miembros vivos de los grupos que estuvieron bajo RC, aun cuando todos los miembros del grupo control ya habían muerto. Estos datos indican claramente que algún factor, entonces desconocido, tendió a promover la longevidad en los grupos sometidos a RC.¹⁴ Los hallazgos de McCay y colaboradores fueron un hito en los estudios de biología del envejecimiento. Años más tarde, otro grupo de investigadores empezaba a informar que la RC, además de aumentar la esperanza de vida, tenía más beneficios, tales como la una serie de cambios fisiológicos en primates y roedores, que incluían disminución de los niveles de glucosa y colesterol en suero, aumento en la sensibilidad a la insulina, y disminución en el consumo de oxígeno y la temperatura corporal, aumento del recambio de proteínas, y disminución del daño macromolecular.¹⁵ Al mismo tiempo, se investigaba un grupo de genes denominados SIR (silent information regulation) que actuaban como determinantes de la esperanza de vida en las células troncales de levadura, encontrando que especialmente la sobreexpresión de uno de ellos, denominado SIR2, aumentaba la vida útil de las levaduras.¹⁶ Posteriormente, se identificó a Sir2 como un silenciador transcripcional con actividad enzimática de desacetilasa de histona dependiente de NAD.¹⁷

Inicialmente, se pensaba que los beneficios de la RC se debían a una reducción en la tasa metabólica que a su vez disminuía la producción de EROs. Sin embargo, se planteaba la posibilidad de que los efectos antienvjecimiento tuvieran un mecanismo molecular más específico, relacionado con el silenciamiento génico y la estabilidad del ADN. Así, se demostró que al restringir las calorías, disminuyendo la cantidad de glucosa que se le ofrecía como alimento a levaduras, aumentaba considerablemente la expresión de Sir2 y concomitantemente se presentaba un aumento de la longevidad.¹⁸

Para extender sus observaciones, Guarante *et al.* (2001)¹⁹ se propusieron investigar si en otros organismos la Sir2 también tenía efectos antienvjecimiento relacionados con su papel como regulador silencia-



Cuadro 2. Efectos de la restricción calórica y el resveratrol: Estudios pre-clínicos y clínicos.

| Autor/ Año | Objetivo | Población | Parámetros medidos | Hallazgos |
|--|---|--|---|--|
| McCay <i>et al.</i> (1935) ¹³ | Determinar el efecto del crecimiento retardado sobre la duración total de la vida en ratas y medir el tamaño final del cuerpo del animal. | Grupo control (n=34 ratas) Ad libitum dos semanas + RC (n=36 ratas) RC desde el destete (n=36 ratas) | Días totales vividos Tamaño final de las ratas Peso final de corazón, hígado, bazo, y riñones Densidad ósea | El grupo control creció y pesó más que el grupo bajo el regimen de RC. Los grupos bajo el regimen de RC vivieron más días que el grupo control. Los huesos de los grupos bajo RC fueron más pequeños y frágiles que los de los grupos control |
| Baur <i>et al.</i> (2006) ⁵¹ | Investigar los efectos del resveratrol sobre la salud en ratones alimentados con una dieta hipercalórica | Ratones con dieta estándar (n=60) Ratones con dieta hipercalórica (n=55) Ratones con dieta hipercalórica suplementada con resveratrol (n=55) | Perfil lipídico, insulina, glucosa, IGF-I, IGFBP-1, leptina, adiponectina, amilasa, AST, ALT, creatinina, fosfoquinasa, lactato deshidrogenasa, bilirrubina, albumina, creatinina, ciclooxigenasa, temperatura corporal | El resveratrol incrementa notablemente la esperanza de vida de ratones con dieta hipercalórica El resveratrol produce mayor sensibilidad a la insulina, aumento de la AMPK y PGC-1, reduce los niveles de IGF-I. Mejora la función motora y disminuye la cantidad de lesiones hepáticas producidas por la esteatosis hepática al consumir una dieta hipercalórica. |

Cuadro 2. Efectos de la restricción calórica y el resveratrol: Estudios pre-clínicos y clínicos.

| Autor/ Año | Objetivo | Población | Parámetros medidos | Hallazgos |
|---|---|---|--|--|
| Mitchell <i>et al.</i> (2019) ⁷⁴ | Demostrar que un largo período diario de ayuno mejora la salud y supervivencia de los ratones machos, independientemente de la ingesta calórica, la composición de la dieta y el peso corporal. | Grupo control (n=90 ratones) Restricción calórica 30% (n=121 ratones) Una sola comida (n=81 ratones) | Glucosa, insulina, HOMA, Beta hidroxibutirato, Evaluación metabólica, Fenotipificación metabólica, necropsia, histopatología | La esperanza de vida aumento en un 11% para el regimen de una sola comida y 28% para la RC en comparación con el grupo control. La RC mejora la sensibilidad a la insulina considerablemente y eleva los niveles de beta hidroxibutirato Un ayuno diario prolongado se asocia con retraso de aparición de patologías hepáticas La reducción calórica fue del 37% |
| Stekovic <i>et al.</i> (2020) ⁷ | Demostrar que la RC mejora los marcadores fisiológicos y moleculares relacionados con el envejecimiento en humanos sanos | Ayuno intermitente a largo plazo (6 meses) (n=30 personas) Ayuno intermitente a corto plazo (4 semanas) (n=30 personas) Grupo control (n=30 personas) | Gasto energético, Ingesta calórica, Masa corporal, Masa grasa, Masa magra, Grasa en el tronco, Perfil de lípidos, Masa ósea, Biometría hemática, Beta hidroxibutirato, Presión arterial, Calificación de Framingham Hormonas tiroideas, Metionina, ICAM-1, Análisis Metabolómico, Análisis Proteómico | Los pacientes con ayuno intermitente disminuyeron sus marcadores de riesgo cardiovascular, se redujó particularmente la grasa del tronco, mejoró la relación masa grasa-magra y aumentó el b-hidroxibutirato, incluso en días sin ayuno. En los días de ayuno, el aminoácido pro-envejecimiento metionina, entre otros, se agotó periódicamente, mientras que los ácidos grasos poliinsaturados se elevaron. Encontraron niveles reducidos de ICAM-1, de lipoproteínas de baja densidad y el regulador metabólico triyodotironina después de un ADF a largo plazo. No se produjeron efectos adversos incluso después de > 6 meses |

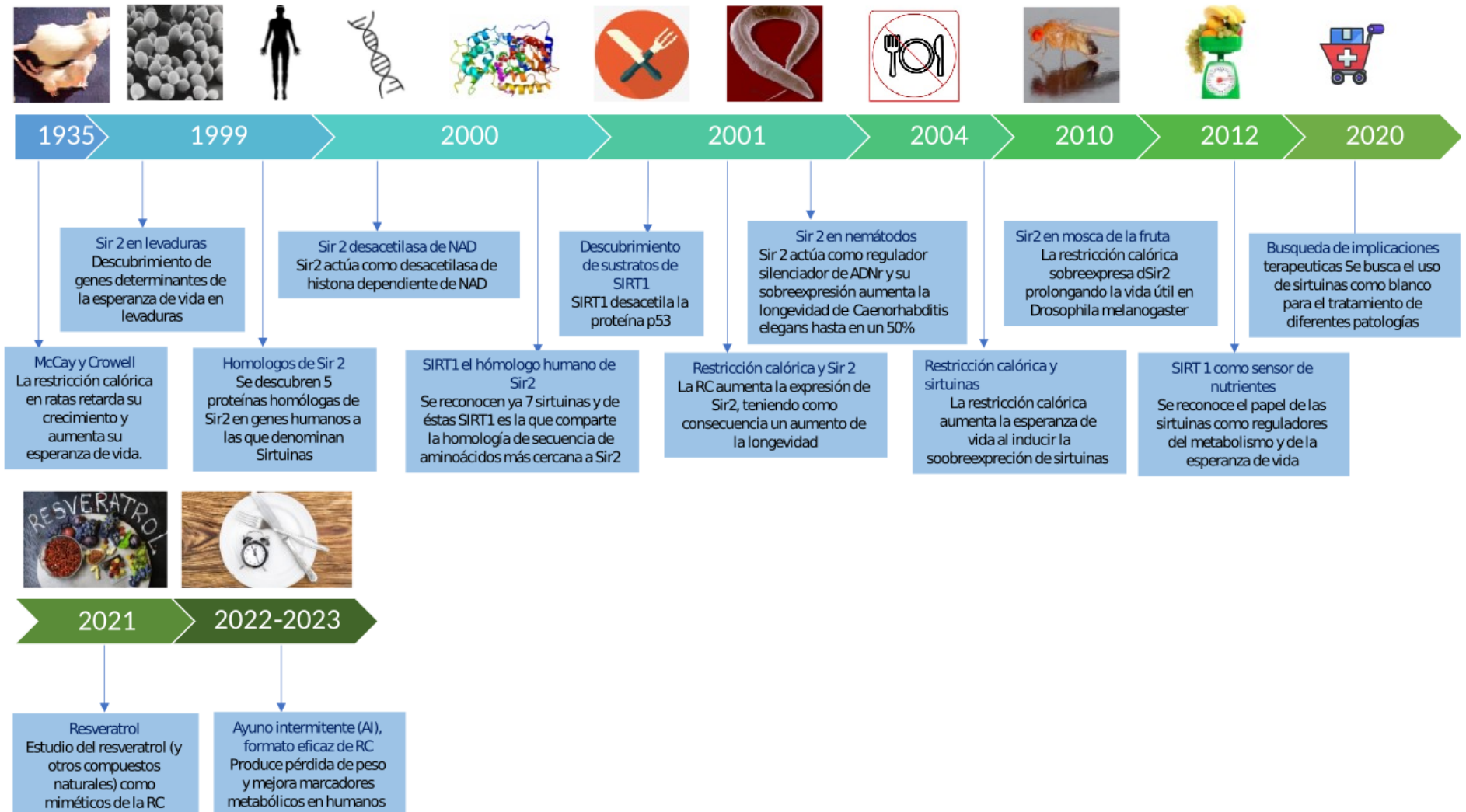


Figura 2. Línea del tiempo sobre los descubrimientos más relevantes a lo largo de la historia de la investigación sobre la Restricción Calórica y las Sirtuinas.

dor de ADNr. Efectivamente, logró comprobar que en *Caenorhabditis elegans*, una especie de nemátodo, Sir2 extendía su vida adulta hasta en un 50% gracias a su acción en la regulación de la vía de señalización de insulina, que afecta algunos aspectos del metabolismo energético.⁹ Más adelante obtuvo datos que demostraban un vínculo directo entre los efectos de Sir2 que prolongan la vida útil y la RC en la mosca de la fruta, *Drosophila melanogaster*,²⁰ consolidando el concepto de que estos mecanismos moleculares están conservados filogenéticamente, tal como se aprecia en la Figura 2.

DESCUBRIMIENTO DE LAS SIRTUINAS

Las sirtuinas son moléculas descubiertas en las levaduras *S. cerevisiae* y los gusanos *C. elegans* las cuales divergieron de un ancestro común hace mil millones de años, esto sugiere que todos los descendientes de ese ancestro, incluyendo los mamíferos habrían conservado los genes relacionados con Sir2, implicados en la regulación de la longevidad, lo que evidenciaría su papel biológico crucial.²¹ Lo anterior fue comprobado cuando se determinó la secuencia de aminoácidos de la proteína Sir2, y con base en la homología de secuencia se identificó una proteína similar a Sir2 en el núcleo y en menor medida en el citosol de células humanas. A este homólogo se le denominó inicialmente Sir2L (Sir2 Like).²² Posteriores estudios, llevaron a la identificación de toda una familia de 5 proteínas homólogas de Sir2 en mamíferos, a las que en conjunto se denominó sirtuinas (Cuadro 3).²³ En la actualidad, las sirtuinas constituyen una familia conformada por siete miembros designados como SIRT1-7, que comparten el dominio catalítico de ~275 aminoácidos con Sir2.²⁴ De las siete sirtuinas humanas, SIRT1 (*Silent mating type information regulator 2 homolog 1*) es el que tiene la mayor homología de secuencia de aminoácidos con Sir2,²³ son desacetilasas de proteínas dependientes de NAD que ejercen múltiples funciones en diversas localizaciones celulares, al desacetilar una amplia gama de moléculas de señalización, factores de transcripción, histonas y diversas enzimas.²⁵ SIRT1, SIRT6 y SIRT7 se localizaron en el núcleo, al igual que SIRT2. En tanto, SIRT3, SIRT4 y SIRT5, fueron halladas en la mitocondria. Debido a su localización en los diferentes compartimentos celulares, son ca-

paces de coordinar diversas respuestas celulares a la RC en todo el organismo.

LAS SIRTUINAS COMO SENSORES DE NUTRIENTES

La expresión de SIRT1 está modulada por factores nutricionales en diversos tejidos, por lo que se le considera un sensor de nutrientes, con la capacidad de influir epigenéticamente en la expresión de genes.²⁶ SIRT1 también está regulada por la disponibilidad de energía y, igual que Sir2, responde a la RC. El contenido de SIRT1 aumenta en muchos tejidos durante condiciones de privación de nutrientes.^{27,28} Esta ha sido la sirtuina más estudiada y la de mayor interés en mamíferos por haberse demostrado que el aumento de su expresión en diferentes tejidos tiene resultados benéficos como el aumento en la esperanza de vida y la disminución en la incidencia de trastornos patológicos relacionados con la edad (diabetes, enfermedades cardiovasculares y cáncer, entre otros).²⁹

El ARNm de SIRT1 se expresa marcadamente en sitios metabólicamente relevantes como los núcleos hipotalámicos ventromediales, dorsomediales y paraventriculares, en el área postrema y el núcleo del tracto solitario en el cerebro posterior, pero sobre todo en el circuito neuronal de las melanocortinas, localizado principalmente en el núcleo arqueado del hipotálamo.²⁶ Específicamente, este ARNm se expresa principalmente en dos poblaciones de neuronas, las que expresan el péptido similar a la proteína Agouti (*AgRP, Agouti gene Related Peptide*) que promueve la ingesta de alimento en respuesta al apetito; y las que producen pro-opiomelanocortina (*POMC*) anorexigénica, cuyos productos peptídicos promueven la saciedad. En conjunto, ambas poblaciones neuronales tienen la función de regular el balance del metabolismo energético. De hecho, se ha visto que SIRT1 tiene un papel central en la regulación de ambas poblaciones de neuronas.²⁶⁻³⁰ Los niveles de SIRT1 en el hipotálamo se modifican en respuesta a la dieta. Con una restricción calórica, los niveles de SIRT1 se elevan en el hipotálamo dorsomedial y lateral, promoviendo un aumento de actividad física y temperatura corporal por la vía del receptor de orexina 2, el cual regula la ingesta de alimentos, de hecho, se encontró que los ratones desprovistos de SIRT1 en estas neuronas fueron susceptibles a desarrollar obesidad.³¹



Cuadro 3. Caracterización de la sirtuinas.

| Autor/ año | Objetivo | Método | Hallazgos |
|---|---|--|--|
| Frye <i>et al.</i> (1999) ²³ | Identificar, caracterizar y describir el patrón de expresión del ADNc de las sirtuinas humanas | Clonación por homología de secuencia Comparación de secuencia mediante Gene Bank EST PCR | Se identificaron 5 sirtuinas humanas Las 5 sirtuinas se expresan ubicuamente en tejidos adultos y fetales SIRT1 tiene la secuencia de aminoácidos más homóloga a Sir2p Péptido señal de localización intranuclear |

Por otro lado, se ha demostrado que, durante el ayuno prolongado, SIRT1 desacetila a PGC-1α y, por lo tanto, regula el metabolismo de la glucosa hepática. Los experimentos en células beta pancreáticas de ratones han demostrado que SIRT1 regula al alza la secreción de insulina en respuesta a la estimulación de la glucosa, mejora la tolerancia a la glucosa e inhibe a las células alfa, productoras de glucagon. SIRT1 también disminuye la adiposidad y la lipogénesis, además de aumentar la oxidación de ácidos grasos al reprimir el receptor gamma activado por el proliferador de peroxisomas (PPARγ), inhibiendo el coactivador de transcripción 2 regulado por CREB (CRTC2 o TORC2) y desacetilando y activando el receptor activado por el proliferador de peroxisomas coactivador gamma 1-alfa (PGC-1α) lo que conduce a una reducción del depósito de grasa en los adipocitos. Esto, a su vez, reduciría la obesidad, lo que conduce a la resolución de la resistencia a la insulina y la diabetes mellitus tipo 2.³²

La aceleración del proceso de envejecimiento por factores extrínsecos, como la ingesta excesiva de alimentos (sobrenutrición) son características del envejecimiento secundario. SIRT1 estimula la expresión de antioxidantes, repara las células dañadas por el EOX y previene la disfunción de las células mediante una amplia gama de actividades celulares, incluida la muerte celular programada, la autofagia, la migración celular y la diferenciación.³²

Las sirtuinas mitocondriales, SIRT3, SIRT4 y SIRT5 son potenciales reguladores maestros del metabolismo. Las sirtuinas mitocondriales detectan los niveles de nutrientes y oxidantes, y modulan numerosas vías metabólicas dentro de las mitocondrias, incluidas las reacciones de la cadena de transporte electrónico, el ciclo de Krebs (TCA), la oxidación de ácidos grasos, el catabolismo de aminoácidos y las respuestas al EOX.³³ Hasta el momento, SIRT3 es la sirtuina mitocondrial más estudiada con múltiples sustratos de desacetilasa, incluyendo a la acetil-CoA sintetasa 2 (AceCS2), LKB1, ornitina transcarbamilasa (OTC), FOXO3A y muchas otras. En particular, muchos de estos sustratos también se activan durante la RC, lo que sugiere un papel potencial de SIRT3 para la detección de nutrientes.³³ En este sentido, resulta interesante que la RC, intervención nutricional con claros efectos anti-envejecimiento en diversos organismos, es además un inductor potente de la expresión de SIRT1. La RC hace que los niveles de SIRT1 se eleven en varios tejidos, incluyendo cerebro, corazón, riñón, intestino, músculo y tejido adiposo blanco y marrón (Figura 3). Por el contrario, los niveles de SIRT1 disminuyen tras la ingesta de una dieta alta en grasas, misma que a su vez causa resistencia a la insulina.³¹ Sin embargo, la expresión de SIRT1 en el hígado está regulada de manera diferente; un estudio reciente mostró que la actividad de SIRT1 es reducida por RC y activada por una dieta alta en calorías en ratones.³² Este hallazgo sugiere que la regulación

nutricional de SIRT1 podría ser tejido-específica, y más compleja de lo que originalmente se pensaba.³² Como se dijo anteriormente, la RC es la única intervención nutricional, no farmacológica que ha demostrado extender la vida útil en múltiples especies. Recientemente, estudios controlados mostraron que la RC moderada en humanos mejora múltiples factores metabólicos y hormonales que están implicados en la patogénesis de la diabetes tipo 2, las enfermedades cardiovasculares y el cáncer, las principales causas de morbilidad, discapacidad y mortalidad en adultos mayores.^{7,8,33}

En años recientes, Stekovic *et al.* (2019)⁷ subsanaron la falta de evidencia sobre los beneficios de la RC en humanos. Con el fin de evaluar la efectividad y seguridad de dicha intervención realizaron un estu-

dio en humanos en el que examinaron los efectos del ayuno intermitente sobre parámetros cardiovasculares como la frecuencia cardíaca, niveles de colesterol, el riesgo de enfermedad cardiovascular además de sus efectos sobre la composición corporal, el metaboloma y el proteoma humano a corto y largo plazo. Obtuvieron como resultado que el ayuno intermitente mejoró los marcadores cardiovasculares, redujo la masa de grasa (particularmente la del tronco), mejoró la relación masa grasa/magra y aumentó marcadores anti-envejecimiento y disminuyó los pro-envejecimiento, incluso en días sin ayuno. Estos resultados arrojaron a la luz el impacto fisiológico del ayuno intermitente y respaldaron su seguridad, concluyendo que el ayuno intermitente podría eventualmente convertirse en una intervención clínicamente relevante.⁷



Figura 3. Efectos benéficos de la restricción calórica (RC) sobre diversos parámetros relacionados con el envejecimiento. La RC es la única intervención nutricional que ha demostrado claros efectos anti-envejecimiento en diversos organismos, siendo además, un inductor potente de la expresión de SIRT1 en varios tejidos, incluyendo cerebro, corazón, riñón, hueso, intestino, músculo y tejido adiposo blancos y marrón.



Durante los últimos años, se ha estudiado el ayuno intermitente como una alternativa equivalente a la RC para mejorar la salud en humanos. En un ensayo controlado aleatorio de tres brazos, de grupos paralelos y abierto, se investigó el papel del horario de las comidas y el ayuno prolongado en la extensión de los beneficios para la salud de la RC, desarrollando un novedoso enfoque de ayuno intermitente más alimentación temprana con restricción de tiempo, concluyendo que la incorporación de consejos sobre el horario de las comidas con ayuno prolongado condujo a mayores mejoras en el metabolismo de la glucosa postprandial en adultos con mayor riesgo de desarrollar diabetes mellitus tipo 2. Con los resultados del estudio, se encontró que las mejoras en la tolerancia a la glucosa pueden ocurrir a través de una mejor sensibilidad a la insulina, aumento de la secreción de insulina o vaciamiento gástrico más lento. Asimismo, se observaron mayores reducciones en los ácidos grasos no esterificados (NEFA) en ayuno, lo que sugiere mejoras en la sensibilidad a la insulina del tejido adiposo, lo que también podría reducir los lípidos ectópicos y aumentar la captación periférica de glucosa.³⁷

En un estudio realizado por Waziry *et al.* (2023),³⁸ se reportaron resultados de un análisis post hoc de la influencia de la RC en las medidas de ADNm del envejecimiento en muestras de sangre del ensayo de Evaluación Integral de los Efectos a Largo Plazo de la Reducción de la Ingesta de Energía (CALERIE), un ensayo controlado aleatorizado. Descubriendo que la intervención de CALERIE redujo el ritmo del envejecimiento, según lo medido por el algoritmo DurnedinPACE DNAm, pero no provocó cambios significativos en las estimaciones de edad biológica medidas por varios relojes DNAm, incluidos PhenoAge y GrimAge, sin embargo, se concluyó que se requieren ensayos con seguimiento a largo plazo para establecer los efectos de la intervención en los criterios de valoración primarios de envejecimiento saludable, incluida la incidencia de enfermedades crónicas y la mortalidad.³⁸

Como sabemos, el consumo excesivo de alimentos ricos en carbohidratos combinado con patrones alimentarios adversos, contribuye al aumento de la incidencia del síndrome metabólico (SM). En un ensayo aleatorizado, se evaluaron los efectos de una dieta baja en carbohidratos (*LCD, Low Carbohydrate Diet*), un programa de alimentación con restricción de tiempo

(TRE) de 8 h y su combinación sobre el peso corporal y el área de grasa abdominal (es decir, resultados primarios) y resultados cardiometabólicos en participantes con SM. Los resultados demostraron que, aunque los tres tratamientos reducen significativamente el peso corporal, TRE produjo más beneficios en la obesidad visceral abdominal y los resultados cardiometabólicos, y provocó una mayor adherencia a la intervención en comparación con LCD. Además, se observaron efectos beneficiosos comparables sobre el peso corporal, la grasa visceral abdominal, el metabolismo de la glucosa, el perfil de lipoproteínas y la presión arterial, así como la adherencia. En conclusión, sin cambios en la actividad física, un TRE de 8 h con o sin LCD puede servir como un tratamiento efectivo para SM.³⁹

En una revisión sistemática realizada por Ezzati *et al.* (2023),⁴⁰ se concluyó que el ayuno intermitente puede ser un enfoque eficaz para la prevención primaria y secundaria de las enfermedades crónicas no transmisibles. Dicha revisión sobre el ayuno intermitente (AI) vs. RC diaria (RCD), combinados con energía indicó que, en general, las intervenciones de AI produjeron efectos beneficiosos similares para la pérdida de peso y los factores de riesgo de enfermedades crónicas en comparación con RCD, con evidencia limitada que sugiere que AI puede ser más efectivo que RCD para la pérdida de grasa y la sensibilidad a la insulina.⁴⁰

En otro estudio, se reportaron los efectos beneficiosos de la RC, los cuales incluyen una mayor longevidad y una menor carga de enfermedades. Sin embargo, la reducción del 40% de las calorías desde un estado *ad libitum* normal en muchos estudios con roedores muestran que la extensión de la vida se asocia con una mayor gravedad de las infecciones virales y parasitarias, incluida la mortalidad por sepsis polimicrobiana.⁴¹ El deterioro de la inmunidad puede deberse a que las funciones energéticamente costosas se prescinden de una RC grave a medida que los recursos energéticos se desvían hacia el mantenimiento de las células somáticas. El ensayo clínico de CALERIE fue diseñado para probar los efectos a largo plazo de 2 años de RC moderada en la fisiología, los biomarcadores del envejecimiento y los predictores de salud y longevidad en voluntarios sanos y se informó que una RC del 14% en humanos sanos mejoró la timopoyesis y se correlacionó con

la movilización de lípidos ectópicos intratímicos. La reprogramación transcripcional inducida por RC en el tejido adiposo implicó vías que regulan la bioenergética mitocondrial, las respuestas antiinflamatorias y la longevidad. La expresión del gen *Pla2g7* que codifica el factor activador de plaquetas acetil hidrolasa (*PLA2G7*) se inhibe en seres humanos sometidos a RC.⁴¹

MODULACIÓN DE LA ACTIVIDAD BIOLÓGICA DE SIRT1

La RC ha permitido demostrar que la inducción de SIRT1 es uno de los mecanismos responsables de sus efectos benéficos sobre el metabolismo y el envejecimiento, su papel como intervención rutinaria para mejorar la salud resulta poco práctico, por lo que actualmente es difícil promoverla como un estilo de vida. Se están explorando alternativas en las cuales no sea necesario realizar restricciones en la dieta para obtener beneficios de la RC.

Recientemente, se desarrolló el concepto de miméticos de RC (MRC) para describir sustancias farmacológicamente activas que imitan algunos de los innumerables efectos de RC. Se han identificado varios candidatos de MRC químicamente diversos y las posibles fuentes abarcan múltiples áreas y clases químicas diferentes. Entre otros, los inhibidores glicolíticos (p. ej., D-alulosa, D-glucosamina), ácido hidroxícitrónico, precursores de NAD⁺, poliaminas (espermidina), polifenoles (resveratrol (RV), dimetoxicalconas, curcumina, epigallocatequina galato (EGCG), quercetina) y ácido salicílico califican como MRC candidatos, que están naturalmente disponibles a través de alimentos y bebidas. Sin embargo, aún no está claro cómo estas sustancias bioactivas contribuyen a los beneficios de las dietas saludables (Cuadro 4).⁴²

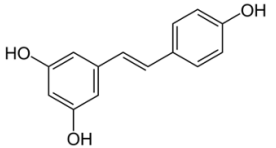
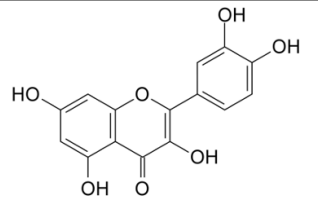
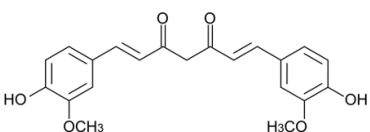
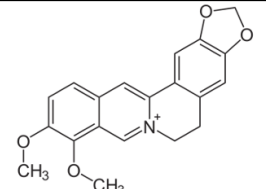
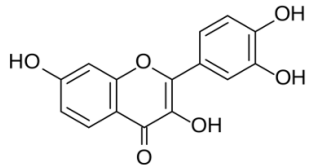
El RV es un compuesto polifenólico no flavonoide de varias plantas. Su producción constituye una respuesta defensiva ante infecciones por hongos y otro tipo de agresiones del medio ambiente como la luz ultravioleta o daños a la estructura de la uva.⁴³ Las fuentes naturales comunes de RV incluyen la piel de cacahuetes, uvas rojas, moras, arándanos, frijoles de soya, granadas, arándanos, soya, chocolate amargo, pistachos y *Polygonum cuspidatum* (nudo japonés), que a menudo se usan en suplementos de RV debido a la disponibilidad de sus altas concentraciones del mismo como se muestra en la (Figura 4).

También hay plantas no comestibles que producen RV, así como algunos tipos de pasto, lirios y corteza de pino.⁴⁴ Actualmente está recibiendo una atención sustancial en todo el mundo, ya que el consumo de los alimentos y plantas recién mencionados, se asocia con numerosos beneficios para la salud.

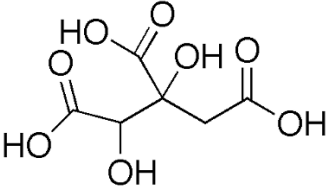
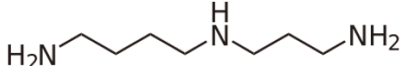
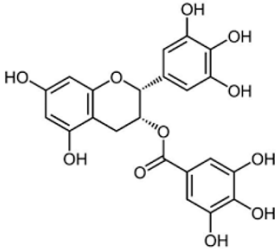
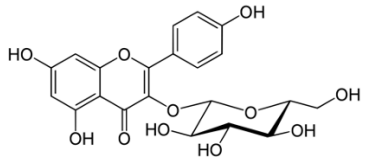
Resultados de varios estudios epidemiológicos han relacionado el consumo moderado de vino tinto con una mayor longevidad y la reducción de la incidencia de enfermedades cardiovasculares y ciertos tipos de cáncer aún frente al consumo de una dieta rica en grasas y carbohidratos, un fenómeno conocido como la "paradoja francesa."^{37,38} El concepto de paradoja francesa surgió a partir de estudios epidemiológicos que demuestran que a pesar de tener dietas ricas en grasas en algunas comunidades francesas, la frecuencia de cardiopatías isquémicas es relativamente moderada y notablemente menor que en la mayoría de los países industriales.³⁸⁻⁴⁰ La ingesta de grasas en la dieta de las comunidades francesas estudiadas parece ser casi la misma que la de los países con alta mortalidad coronaria. La paradoja radica en el contraste entre dicha dieta y una tasa moderada de mortalidad coronaria, bastante similar a la observada en algunos países mediterráneos en los que la ingesta de grasas en la dieta es mucho menor que en Francia. Al principio se especuló que el factor responsable podría ser el alto consumo de alcohol en Francia,^{39,41} más tarde, se sugirió que las personas que beben vino pueden estar mejor protegidas contra la muerte por enfermedad coronaria que aquellas que beben otras bebidas alcohólicas, posteriormente se demostró que el RV y sus metabolitos contenidos en el vino eran los responsables de estos beneficios.⁴²⁻⁴⁴ Para probar este concepto, en un estudio se sometió a un conjunto de ratones a diferentes regímenes de alimentación.⁴³ Un grupo fue alimentado con una dieta estándar, otro se alimentó con una dieta rica en grasas y a un tercer grupo se le alimentó con la misma dieta rica en grasas pero se suplementó con RV a concentraciones altas. En el estudio se encontró que el grupo de ratones que había sido suplementado con RV aumentó su esperanza de vida comparado con el grupo alimentado con una dieta rica en calorías sin RV, llegando casi a los mismos días de vida que el grupo con dieta estándar. Además, la sensibilidad a la insulina estaba marcadamente aumentada en los ratones suplementados y el RV previno las lesiones hepáticas inducidas por una dieta rica en grasas.⁴³



Cuadro 4. Miméticos de la Restricción Calórica (RC) de origen natural. Ejemplos de algunas sustancias farmacológicamente activas, consideradas candidatos prometedores y sus fuentes dietéticas relevantes, cuya función es parecida a la RC. Muchos de los candidatos MRC, activan la autofagia, prolongan la vida y la salud en organismos modelo y mejoran diversos síntomas de enfermedades sin la necesidad de reducir las calorías en la dieta.

| Nombre del mimético | Estructura molecular | Fuentes dietéticas |
|---------------------|---|---|
| Resveratrol |  | Uvas rojas, arándanos, frijoles, piel de cacahuates, moras, granadas. |
| Quercetina |  | Cebollas, manzanas, bayas |
| Curcumina |  | Carcuma longa |
| Berberina |  | Agracejo europeo, sello de oro, hilo de oro, uva de Oregón, filodendro y cúrcuma de árbol |
| Fisetina |  | Chocolate negro, cacao, cebollas |

Cuadro 4. Miméticos de la Restricción Calórica (RC) de origen natural. Ejemplos de algunas sustancias farmacológicamente activas, consideradas candidatos prometedoros y sus fuentes dietéticas relevantes, cuya función es parecida a la RC. Muchos de los candidatos MRC, activan la autofagia, prolongan la vida y la salud en organismos modelo y mejoran diversos síntomas de enfermedades sin la necesidad de reducir las calorías en la dieta.

| Nombre del mimético | Estructura molecular | Fuentes dietéticas |
|---------------------------------|---|--|
| Ácido hidroxicitrico |  | Garcinia e hibisco |
| Espermidina |  | Soya, queso, frutos secos, semillas, germen de trigo |
| Epigallocatequina galato (EGCG) |  | Té verde, manzanas, peras, bayas, cacao, habas |
| Astragalina |  | Varias plantas, incluyendo Astragalus, Cuscuta (cúscuta), Cassia alata |



En conclusión, el RV tiene capacidad para prevenir los efectos nocivos del consumo excesivo de calorías y modular los mecanismos de daño celular, sugiriendo que el RV y las moléculas con propiedades similares podrían ser herramientas valiosas para el mejoramiento del equilibrio energético, la salud y la longevidad. También se ha demostrado que el RV tiene otros efectos no relacionados con los anteriores, por ejemplo, inhibe la tumorigénesis inducida por luz UV en células de piel.⁴⁵⁻⁴⁷ Uno de los mecanismos mediante los cuales el RV produce estos efectos anticancerígenos en mamíferos es a través de la estimulación de la actividad enzimática de SIRT1, que a su vez activa y favorece la sobreexpresión del gen p53, una proteína supresora de tumores.⁴⁸ SIRT1 desacetila muchos sustratos celulares adicionales además de p53, por ejemplo activa PGC-1 α (metabolismo calórico),⁴⁹ silencia proteínas Ku70 (pro-apoptosis)⁵⁰ regula la transcripción de FOXO y NF- κ B (proliferación y diferenciación celular, pro-oncogénicos y proinflamatorios) y el transactivador del VIH Tat.⁵¹⁻⁵³

El RV reduce la síntesis de lípidos en el hígado y puede inhibir la agregación plaquetaria para actuar de manera potente e inhibir la producción de EROs de los leucocitos polimorfonucleares, por lo que se considera un antioxidante más potente que la vitamina E. Además, afecta la vía NF- κ B, que regula la respuesta inmune a las infecciones, encontrando propiedades antibacterianas para bacterias transmitidas por los alimentos como *E. coli*, *S. aureus*, *V. cholerae*, *C. jejuni* y *L. monocytogenes* que pueden mediar a través de la escisión del ADN, promoviendo su uso potencial como sustituto para garantizar productos beneficiosos de alta calidad que, sin duda, pueden ser consumidores. El RV como producto médico se ha probado en ensayos clínicos en fases avanzadas. Se ha documentado que las dosis de RV de hasta 5 g/día son seguras y bien toleradas durante un mes.⁴⁴

ACTIVACIÓN ENDÓGENA DE SIRT1

Entre los estudios para identificar proteínas que interactúan físicamente con SIRT1, se encontró a una proteína a la que se denominó *Active Regulator of SIRT1* (AROS) (Figura 4). AROS es una pequeña proteína nuclear de unión y citoplasmática de 142 aminoácidos que se une a SIRT1 e incrementa la actividad desacetilasa, a través de su dominio alos-

térico de forma similar a la acción del RV.^{54,55} Esta proteína fue el primer regulador endógeno de SIRT1 en ser identificado. Es interesante señalar que una proteína enteramente similar a AROS, ya había sido encontrada años antes como proteína-1 de unión a la proteína ribosómica S19 o Rps19bp1. La primera vez que se le reconoció fue en estudios en los que se investigaba su relación con un tipo de anemia congénita, causada por la mutación en el gen RPS19.^{56,57} Años después, haciendo un tamiz de interacción para encontrar proteínas que interactúan con SIRT1, como se dijo anteriormente, se encontró que esta proteína, en ensayos *in vitro*, activaba a SIRT1. Al hacer su secuenciación peptídica se encontró que era la misma proteína que llamada Rps19bp1 y se le denominó AROS. Al estar relacionada con la actividad enzimática de SIRT1 se investigó si cumplía una función esencial en la fisiología de los mamíferos. Para contestar la pregunta, se hizo la disrupción de su función (*knock out*) en ratones. Sorprendentemente, la deficiencia total de AROS no produjo cambios significativos en el fenotipo, por lo que posiblemente no se continuaron los estudios sobre AROS como activador endógeno de SIRT1. Lo anterior dejó muchas preguntas abiertas, por lo que harían falta más estudios para conocer realmente cuál es el papel biológico de AROS y su relevancia fisiológica. Si AROS está conservada en las diferentes especies,⁵⁴ lo más probable es que tenga un papel biológico importante aún desconocido. Para ello se requieren estudios que ayuden a comprender el papel de AROS y su asociación con SIRT1. Nuestro grupo de investigación ha encontrado a AROS en el sistema nervioso central de mamíferos, específicamente en el núcleo arcuato del hipotálamo medio basal. En esta zona del cerebro, el contenido de AROS disminuye rápidamente durante el ayuno, pero se restablece gradualmente durante la realimentación. Nuestros estudios preliminares, también sugieren que su regulación se ve alterada en procesos tempranos de resistencia a la insulina (resultados no publicados).

En otros estudios se ha revelado que AROS también tiene un papel notable en procesos patológicos como el cáncer, por lo que la mayor parte de los estudios publicados ha ido más encaminada a entender la relación de AROS con este tipo de enfermedades que con el metabolismo de nutrientes. Su sobreexpresión y actividad sobre SIRT1 se relaciona con resistencia a fármacos antineoplásicos como doxorubicina (DOX)

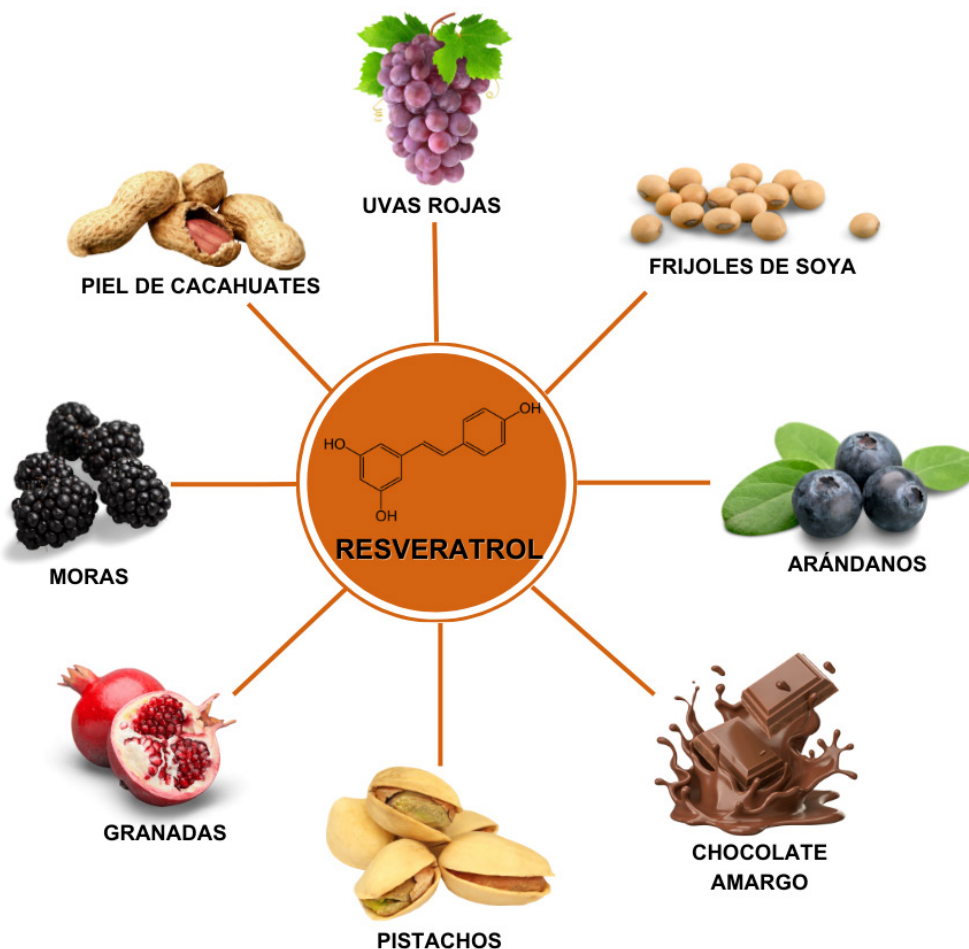


Figura 4. Diferentes fuentes naturales de Resveratrol (RSV), un mimético de la RC. El resveratrol, el cual imita algunos de los efectos de la CR, naturalmente está disponible a través de diversos alimentos y bebidas, en quienes ejerce una acción antioxidante, antifúngica, y protectora ante la radiación ultravioleta.

en células de neuroblastomas,⁵⁸ y se le han atribuido implicaciones clínicas como biomarcador pronóstico de la agresividad de algunos tipos de cáncer como el carcinoma hepatocelular.⁵⁹ Lo más sorprendente actualmente es que los resultados de diferentes ensayos de actividad de SIRT1 *in vitro* revelaron que AROS también puede funcionar como un inhibidor de SIRT1.⁵⁶ En conclusión, la relación funcional entre AROS y SIRT1 demostró ser dependiente del contexto biológico y el escenario experimental.⁵⁴

INHIBIDORES ENDÓGENOS DE SIRT1

Deleted in Breast Cancer 1 (DBC-1), es una proteína nuclear con múltiples funciones en la regulación de la fisiología celular. DBC1 está involucrada en el

control del ciclo celular y el cáncer. Sin embargo, su papel en el cáncer no está claramente definido, ya que algunas evidencias sugieren que DBC1 es tumorigénico, mientras que otras subrayan una función supresora de tumores.⁶⁰ Sin embargo, está bien establecido que DBC1 juega un papel clave en la regulación del metabolismo y que al unirse a SIRT1 inhibe su actividad enzimática^{61,62} (Figura 5), lo que se traduce en múltiples efectos, tales como un aumento en la probabilidad de padecer SM y esteatosis hepática.^{63,64} Por el contrario, la delección genética de DBC1 en ratones protege contra la resistencia a la insulina inducida por una dieta alta en grasas, el hígado graso no alcohólico y la aterosclerosis. También se ha visto que DBC-1 participa en la regulación de la gluconeogénesis hepática modulando la actividad de

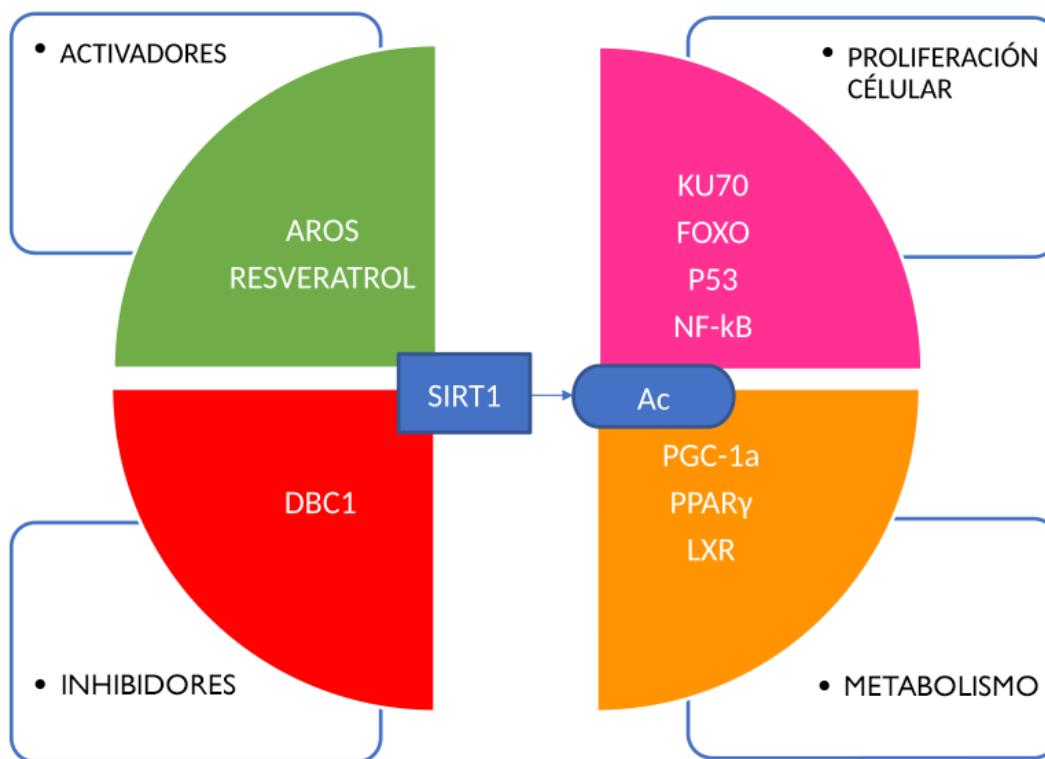


Figura 5. Reguladores de SIRT1 capaces de activar o inhibir su función. AROS y resveratrol reguladores activos de SIRT1; mientras que DBC-1 actúa como un inhibidor de su función. SIRT1 cataliza la eliminación de grupos acetilo (Ac) utilizando NAD de una serie de sustratos proteicos que tienen efectos en el cambio en el metabolismo celular, así como efectos de supervivencia celular y senescencia. Abreviaturas: AROS, Active Regulator of SIRT1; DBC1, Deleted in breast cancer; KU70, proteína KU70; p53, factor de supresión de tumores p53; NF-κB, Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells; PGC-1α, Peroxisome proliferator-activated receptor and coactivator 1 α; PPARγ, Peroxisome proliferator-activated receptors gamma, LXR, Liver X receptor; NAM, nicotinamide; NAD, nicotinamide adenine dinucleótido.

la enzima fosfoenolpiruvato carboxiquinasa, principal enzima reguladora de la gluconeogénesis.⁶⁵

CONCLUSIÓN

Envejecer no debe ser sinónimo de enfermedad. Comprender a fondo los procesos de envejecimiento ha permitido y contribuirá en el futuro al desarrollo de diferentes estrategias, medidas terapéuticas y medidas de promoción de estilos de vida que permitan un envejecimiento saludable. La RC es la única intervención nutricional conocida hasta el día de hoy con el potencial de atenuar el envejecimiento. Si bien ha demostrado ser una estrategia preventiva, segura y eficaz contra el proceso de envejecimiento y las enfermedades metabólicas en estudios con humanos

sanos, aún está lejos de poder aplicarse en forma generalizada como un estilo de vida y tampoco está claro su papel como herramienta curativa. Sin embargo, la esperanza a futuro es que SIRT1 se convierta en un blanco terapéutico muy relevante para la prevención y tratamiento de enfermedades metabólicas y algunos tipos de cáncer. Muchos estudios están en curso rumbo a esa meta. El objetivo consistiría en la modulación farmacológica o nutracéutica de SIRT1 a través de la explotación de sus diferentes activadores e inhibidores, tanto endógenos como exógenos, conocidos.

En este sentido, el campo prometedor y emergente de los candidatos dietéticos de MRC (algunos de ellos activadores de SIRT1) debe considerarse con rigor científico, ya que gran parte de la evidencia sobre sus efectos en humanos proviene de estudios

epidemiológicos y/o a pequeña escala, a menudo realizados con extractos de plantas que contienen numerosas sustancias bioactivas. Además, para muchas de las sustancias analizadas, aún es necesario recopilar datos importantes: biodisponibilidad oral, estabilidad en todo el tracto intestinal, metabolismo, captación celular, distribución en todo el cuerpo, efectos específicos de órganos, interacción con las vías de biosíntesis endógenas del cuerpo y niveles bioactivos. El futuro de los MRC es prometedor, pero es necesario realizar más estudios para poder recomendar su aplicación en forma generalizada en toda la población.

REFERENCIAS

1. Pomatto LCD, Davies KJA. The role of declining adaptive homeostasis in ageing. Vol. 595, *J Physiol*. 2017;595: 7275–309.
2. Steves CJ, Spector TD, Jackson SHD. Ageing, genes, environment and epigenetics: What twin studies tell us now, and in the future. *Age Ageing*. 2012;41.
3. López-Otín C, Blasco MA, Partridge L, Serrano M, Kroemer G. The hallmarks of aging. *Cell Press*. 2013;153:1194.
4. López-Otín, Blasco, M., Partridge, L. Hallmarks of aging: An expanding universe. *Cell Press*. 2023;186(2):243-278.
5. Kennedy BK, Berger SL, Brunet A, Campisi J, Cuervo AM, Epel ES, *et al*. Aging: a common driver of chronic diseases and a target for novel interventions HHS Public Access. *Cell*. 2014
6. Mitchell SJ, Bernier M, Mattison JA, Aon MA, Kassis TA, Anson RM, *et al*. Daily Fasting Improves Health and Survival in Male Mice Independent of Diet Composition and Calories. *Cell Metab*. 2019;29(1):221-228.
7. Stekovic S, Hofer SJ, Tripolt N, Aon MA, Royer P, Pein L, *et al*. Alternate Day Fasting Improves Physiological and Molecular Markers of Aging in Healthy, Non-obese Humans. *Cell Metab*. 2019;30
8. Most J, Tosti V, Redman LM, Fontana L. Calorie restriction in humans: An update. *Ageing Res Rev*. 2017;39:36–45.
9. Kirkham AA, Beka V, Prado CM. The effect of caloric restriction on blood pressure and cardiovascular function: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Nutr*. 2020
10. Waldman M, Cohen K, Yadin D, Nudelman V, Gorfil D, Laniado-Schwartzman M, *et al*. Regulation of diabetic cardiomyopathy by caloric restriction is mediated by intracellular signaling pathways involving “SIRT1 and PGC-1 α .”. *Cardiovasc Diabetol*. 2018;17(1). 115. doi: 10.1186/s12933-018-0757-1. Available from: <https://cardiab.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12933-018-0757-1>
11. Díaz-Casasola L, Luna-Pichardo D. Productos finales de glicación avanzada en la enfermedad cardiovascular como complicación de la diabetes. *Medicina e Investigación*. 2016; 4(1):52–57.
12. Sherman HC, Campbell HL. Rate of Growth and Length of Life. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1935;21(5):235.
13. McCay CM, Crowell MF, McCay CM, Crowell MF. Prolonging the Life Span. *SciMo*. 1934;39(5):405–14
14. McCay CM, Crowell MF, Maynard LA. The effect of retarded growth upon the length of life span and upon the ultimate body size. 1935. *Nutrition*. 1989;5(3):155-171.
15. Pifferi F, Terrien J, Perret M, Epelbaum J, Blanc S, Picq JL, *et al*. Promoting healthspan and lifespan with caloric restriction in primates. *Commun Biol*. 2019;2:107. doi: 10.1038/s42003-019-0348-z.
16. Kaeberlein M, McVey M, Guarente L. The SIR2/3/4 complex and SIR2 alone promote longevity in *Saccharomyces cerevisiae* by two different mechanisms. *Genes Dev*. 1999;13(19):2570–2580.

17. Imai SI, Armstrong CM, Kaeberlein M, Guarente L. Transcriptional silencing and longevity protein Sir2 is an NAD-dependent histone deacetylase. *Nature*. 2000;403(6771):795–800.
18. Lin SJ, Defossez PA, Guarente L. Requirement of NAD and SIR2 for life-span extension by calorie restriction in *Saccharomyces cerevisiae*. *Science*. 2000;289(5487):2126–2128.
19. Tissenbaum HA, Guarente L. Increased dosage of a sir-2 gene extends lifespan in *Caenorhabditis elegans*. *Nature*. 2001;410(6825):227–230.
20. Partridge L, Piper MDW, Mair W. Dietary restriction in *Drosophila*. *Mech Ageing Dev*. 2005;126(9 SPEC. ISS.):938–50.
21. Brachmann CB, Sherman JM, Devine SE, Cameron EE, Pillus L, Boeke JD. The SIR2 gene family, conserved from bacteria to humans, functions in silencing, cell cycle progression, and chromosome stability. *Genes Dev*. 1995;9(23):2888–2902.
22. Afshar G, Murnane JP. Characterization of a human gene with sequence homology to *Saccharomyces cerevisiae* SIR2. *Gene*. 1999;234(1):161–168. doi: 10.1016/s0378-1119(99)00162-6.
23. Frye RA. Characterization of five human cDNAs with homology to the yeast SIR2 gene: Sir2-like proteins (Sirtuins) metabolize NAD and may have protein ADP-ribosyltransferase activity. *Biochem Biophys Res Comm*. 1999;260(1):273–279.
24. Houtkooper RH, Pirinen E, Auwerx J. Sirtuins as regulators of metabolism and healthspan. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2012;13(4):225–238. doi: 10.1038/nrm3293.
25. Wang Y, Liang Y, Vanhoutte PM. SIRT1 and AMPK in regulating mammalian senescence: A critical review and a working model. *FEBS Lett*. 2011;585:986–994.
26. Ramadori G, Lee CE, Bookout AL, Lee S, Williams KW, Anderson J, *et al*. Brain SIRT1: Anatomical distribution and regulation by energy availability. *J Neuroscience*. 2008;28(40):9989–9996.
27. Tang BL. Sirt1 and the Mitochondria. *Mol Cells*. 2016;39(2):87–95. doi: 10.14348/molcells.2016.2318.
28. Cohen HY, Miller C, Bitterman KJ, Wall NR, Hekking B, Kessler B, *et al*. Calorie Restriction Promotes Mammalian Cell Survival by Inducing the SIRT1 Deacetylase. *Science*. 2004;305(5682):390–392.
29. Balasubramanian P, Howell PR, Anderson RM. Aging and Caloric Restriction Research: A Biological Perspective With Translational Potential. *EBioMedicine*. 2017;21:37–44. doi: 10.1016/j.ebiom.2017.06.015.
30. Dietrich MO, Antunes C, Geliang G, Liu ZW, Borok E, Nie Y, *et al*. Agrp neurons mediate Sirt1's action on the melanocortin system and energy balance: roles for Sirt1 in neuronal firing and synaptic plasticity. *J Neurosci*. 2010;30(35):11815–11825. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2234-10.2010.
31. Chang HC, Guarente L. SIRT1 and other sirtuins in metabolism. *Trends Endocrinol Metab*. 2014;25(3):138–145. doi: 10.1016/j.tem.2013.12.001.
32. Alam F, Syed H, Amjad S, Baig M, Khan T, Rehman R. Interplay between oxidative stress, SIRT1, reproductive and metabolic functions. *Current Res Physiol*. 2021;119–124.
33. Ji Z, Liu GH, Qu J. Mitochondrial sirtuins, metabolism, and aging. *J Genet Genomics*. 2022;49(4):287–298. doi: 10.1016/j.jgg.2021.11.005.
34. Kwon HS, Ott M. The ups and downs of SIRT1. *Trends Biochem Sci*. 2008;33(11):517–525. doi: 10.1016/j.tibs.2008.08.001.
35. Chen D, Bruno J, Easlson E, Lin SJ, Cheng HL, Alt FW, Guarente L. Tissue-specific regulation of SIRT1 by calorie restriction. *Genes Dev*. 2008;22(13):1753–1757. doi: 10.1101/gad.1650608.
36. Kirkham AA, Beka V, Prado CM. The effect of caloric restriction on blood pressure and cardiovascular

- function: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Nutr.* 2021;40(3):728-739. doi: 10.1016/j.clnu.2020.06.029.
37. Teong XT, Liu K, Vincent AD, Bensalem J, Liu B, Hattersley KJ, *et al.* Intermittent fasting plus early time-restricted eating versus calorie restriction and standard care in adults at risk of type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *Nat Med.* 2023;29(4):963-972. doi: 10.1038/s41591-023-02287-7.
38. Waziry R, Ryan CP, Corcoran DL, Huffman KM, Kobor MS, Kothari M, *et al.* Effect of long-term caloric restriction on DNA methylation measures of biological aging in healthy adults from the CALERIE trial. *Nat Aging.* 2023;3(3):248-257. doi: 10.1038/s43587-022-00357-y.
39. He M, Wang J, Liang Q, Li M, Guo H, Wang Y, *et al.* Time-restricted eating with or without low-carbohydrate diet reduces visceral fat and improves metabolic syndrome: A randomized trial. *Cell Rep Med.* 2022;3(10):100777. doi: 10.1016/j.xcrm.2022.100777.
40. Ezzati A, Rosenkranz SK, Phelan J, Logan C. The Effects of Isocaloric Intermittent Fasting vs Daily Caloric Restriction on Weight Loss and Metabolic Risk Factors for Noncommunicable Chronic Diseases: A Systematic Review of Randomized Controlled or Comparative Trials. *J Acad Nutr Diet.* 2023;123(2):318-329.e1. doi: 10.1016/j.jand.2022.09.013.
41. Spadaro O, Youm Y, Dhchukina I, Sidorov S. Caloric restriction in humans reveals immunometabolic regulators of health span. *Science.* 2022;375(6581):671-677.
42. Hofer SJ, Davinelli S, Bergmann M, Scapagnini G, Madeo F. Caloric Restriction Mimetics in Nutrition and Clinical Trials. *Front Nutr.* 2021;8:717343. doi: 10.3389/fnut.2021.717343.
43. Holmes-McNary M, Baldwin AS Jr. Chemopreventive properties of trans-resveratrol are associated with inhibition of activation of the I κ B kinase. *Cancer Res.* 2000;60(13):3477-3483.
44. Zhang LX, Li CX, Kakar MU, Khan MS, Wu PF, Amir RM, *et al.* Resveratrol (RV): A pharmacological review and call for further research. *Biomed Pharmacother.* 2021;143:112164. doi: 10.1016/j.biopha.2021.112164.
45. Granados-Soto V. Pleiotropic effects of resveratrol. *Drug News Perspect.* 2003;16(5):299-307. doi: 10.1358/dnp.2003.16.5.829318.
46. Davies JMS, Cillard J, Friguet B, Cadenas E, Cadet J, Cayce R, *et al.* The Oxygen Paradox, the French Paradox, and age-related diseases. *Geroscience.* 2017;39(5-6):499-550. doi: 10.1007/s11357-017-0002-y.
47. Corder R, Croziert A, Kroon PA. Drinking your health? It's too early to say. *Nature.* 2003;426:119.
48. Koo SH, Montminy M. In vino veritas: a tale of two sirt1s? *Cell.* 2006;127(6):1091-1093. doi: 10.1016/j.cell.2006.11.034.
49. Renaud S, de Lorgeril M. Wine, alcohol, platelets, and the French paradox for coronary heart disease. *Lancet.* 1992;339(8808):1523-1526.
50. AL K, MAA, GD F. Alcohol and mortality. *Annals of internal medicine.* 1992;117(8):646-654.
51. Baur JA, Pearson KJ, Price NL, Jamieson HA, Lerin C, Kalra A, *et al.* Resveratrol improves health and survival of mice on a high-calorie diet. *Nature.* 2006;444(7117):337-342.
52. Lagouge M, Argmann C, Gerhart-Hines Z, Meziane H, Lerin C, Daussin F, *et al.* Resveratrol improves mitochondrial function and protects against metabolic disease by activating SIRT1 and PGC-1 α . *Cell.* 2006;127(6):1109-1122. doi: 10.1016/j.cell.2006.11.013.
53. Adhami VM, Afaq F, Ahmad N. Suppression of ultraviolet B exposure-mediated activation of NF- κ B in normal human keratinocytes by resveratrol. *Neoplasia.* 2003;5(1):74-82. doi: 10.1016/s1476-5586(03)80019-2.



54. Afaq F, Adhami VM, Ahmad N. Prevention of short-term ultraviolet B radiation-mediated damages by resveratrol in SKH-1 hairless mice. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2003;186(1):28-37. doi: 10.1016/s0041-008x(02)00014-5.
55. Pezzuto JM. Resveratrol as an Inhibitor of Carcinogenesis. *Pharm Biol.* 2008;46(7–8):443–573.
56. Ong ALC, Ramasamy TS. Role of Sirtuin1-p53 regulatory axis in aging, cancer and cellular reprogramming. *Ageing Res Rev.* 2018;43:64-80. doi: 10.1016/j.arr.2018.02.004.
57. Rodgers JT, Lerin C, Haas W, Gygi SP, Spiegelman BM, Puigserver P. Nutrient control of glucose homeostasis through a complex of PGC-1 α and SIRT1. *Nature.* 2005;434(7029):113–118.
58. Jeong J, Juhn K, Lee H, Kim SH, Min BH, Lee KM, Cho MH, Park GH, Lee KH. SIRT1 promotes DNA repair activity and deacetylation of Ku70. *Exp Mol Med.* 2007;39(1):8-13. doi: 10.1038/emmm.2007.2.
59. Brunet A, Sweeney LB, Sturgill JF, Chua KF, Greer PL, Lin Y, *et al.* Stress-Dependent Regulation of FOXO Transcription Factors by the SIRT1 Deacetylase. *Science.* 2004;303(5666):2011–2015.
60. Yeung F, Hoberg JE, Ramsey CS, Keller MD, Jones DR, Frye RA, Mayo MW. Modulation of NF- κ B-dependent transcription and cell survival by the SIRT1 deacetylase. *EMBO J.* 2004;23(12):2369-2380. doi: 10.1038/sj.emboj.7600244.
61. Kobayashi Y, Furukawa-Hibi Y, Chen C, Horio Y, Isobe K, Ikeda K, Motoyama N. SIRT1 is critical regulator of FOXO-mediated transcription in response to oxidative stress. *Int J Mol Med.* 2005;16(2):237-243.
62. Autiero I, Costantini S, Colonna G. Human sirt-1: molecular modeling and structure-function relationships of an unordered protein. *PLoS One.* 2008;4(10):e7350. doi: 10.1371/journal.pone.0007350.
63. Verdin E. AROuSing SIRT1: Identification of a Novel Endogenous SIRT1 Activator. Vol. 28, *Molecular Cell.* Mol Cell. 2007;354–356.
64. Kokkola T, Suuronen T, Molnár F, Määttä J, Salmi-nen A, Jarho EM, *et al.* AROS has a context-dependent effect on SIRT1. *FEBS Lett.* 2014;588(9):1523–1528.
65. Maeda N, Toku S, Kenmochi N, Tanaka T. A novel nucleolar protein interacts with ribosomal protein S19. *Biochem Biophys Res Commun.* 2006;339(1):41-46. doi: 10.1016/j.bbrc.2005.10.184.



Revisión

Características clínicas y diagnóstico genético de la Enfermedad de von Willebrand. Una revisión narrativa*Clinical characteristics and genetic diagnosis of von Willebrand Disease. A narrative review***Dulce Lizbeth Ávila-Vázquez,¹ Guadalupe Gómez-Villalobos¹ y Gabriela Figueroa-González^{2*}**¹ Pasante de la Carrera de Médico Cirujano, FES Zaragoza, UNAM² Profesora de Tiempo Completo de la Carrera de Médico Cirujano, FES Zaragoza, UNAM**RESUMEN**

Introducción. La enfermedad de von Willebrand (EvW), es un trastorno hematológico, producido por la deficiencia o disfunción del factor de von Willebrand (FvW), de patrón autosómico dominante en la mayoría de los casos, que clínicamente provoca hemorragias leves o graves, según sea el tipo de la enfermedad. **Objetivo.** Presentar el estado del arte del conocimiento de las características clínicas de la EvW y la importancia de pruebas de secuenciación masiva en el diagnóstico genético dentro del espectro clínico FvW. **Desarrollo.** Las alteraciones hematológicas que se presentan en la detección temprana de la EvW no son específicas, por lo que es indispensable la secuenciación genética, utilizando los métodos de nueva generación, que permiten reconocer variantes genéticas causantes de la enfermedad, para su clasificación de manera adecuada que permita proporcionar un tratamiento idóneo a los pacientes. Sin embargo, debido al polimorfismo del gen del factor de von Willebrand, resulta un desafío diferenciar las variantes neutras de las patológicas, principalmente en la EvW tipo 1. **Conclusión.** Las pruebas genéticas en la EvW tipo 1 son menos útiles y se realizan con menos frecuencia porque requieren un análisis de secuencia de todo el gen FvW, no se puede identificar una mutación causal en todos los casos, aunque cabe recordar que el fenotipo puede predecir el éxito del tratamiento (DDAVP o reemplazo de factor).

Palabras clave: Secuenciación de exoma completo, enfermedad de von Willebrand, polimorfismos, Sanger, variante patogénica.

ABSTRACT

Introduction. Von Willebrand disease (vWD), is an hematological disorder caused by deficiency or dysfunction of von Willebrand factor (vWF), with an autosomal dominant pattern in most cases, which clinically causes mild or severe bleeding, depending on the type of disease. **Aim.** This work aims to demonstrate the role of massive sequencing tests in genetic diagnosis within the clinical spectrum of FvW. **Narrative.** Within the diagnostic approach to vWD, genetic sequencing is of great importance, mainly new generation methods, which allow the recognition of genetic variants causing the disease, allowing its classification in an adequate way to provide an appropriate treatment to patients. However, due to the polymorphism of the von Willebrand factor gene, it is a challenge to differentiate the neutral variants from the pathological ones, mainly in type 1 vWD. **Conclusion.** Genetic testing in type 1 vWD is less functional and less frequently performed because it requires sequence analysis of the entire vWF gene, a causative mutation cannot be identified in all cases, and it should be recalled that the phenotype may predict the success of treatment (DDAVP or factor replacement).

Keywords: Whole exome sequencing, von Willebrand's Disease, polymorphisms, Sanger, pathogenic variant.

Correspondencia: Gabriela Figueroa-González

E.mail: gabriela.figueroa@zaragoza.unam.mx

Artículo recibido: 8 de noviembre de 2023

Artículo aceptado: 15 de diciembre de 2023

Ávila-Vázquez DL, Gómez-Villalobos G y Figueroa-González G. Características clínicas y diagnóstico genético de la Enfermedad de von Willebrand. Una revisión narrativa. *CyRS*. 2023; 5(2): 75-89 <https://doi.org/10.22201/fesz.26831422e.2023.5.2.7>



INTRODUCCIÓN

La enfermedad de von Willebrand (EvW) es considerada una enfermedad de baja prevalencia, causada por disfunción o deficiencia del factor de von Willebrand (FvW),¹ la cual es una glicoproteína plasmática multimérica que interviene en la agregación y adhesión de plaquetas en los sitios de lesión endotelial.²

Es considerada el trastorno hematológico hereditario más común, su prevalencia oscila del 0.6% al 1.3% a nivel mundial,³ los pacientes que refieren síntomas hemorrágicos van de 30 a 100 casos por un millón, mientras que los pacientes que requieren transfusión tienen una prevalencia de 1 caso por cada 10 000 personas.⁴ Según los datos de la CDC (*Centers for Disease Control and Prevention*),⁴ se presenta en el 1% de la población general, pero la prevalencia clínica de sangrado se presenta mayormente en mujeres durante la menstruación, embarazo y parto. Según sus estadísticas, entre 2012 y 2016, más de 14,600 hombres, mujeres y niños fueron atendidos en centros de tratamiento para enfermedades hereditarias de la coagulación, de los cuales 2/3 eran mujeres.⁴

En México no se tienen estadísticas exactas sobre la prevalencia de esta enfermedad, ya que está subdiagnosticada,⁵ aunque se menciona que los síntomas clínicos pueden presentarse a cualquier edad.⁶

En 1926, Erik von Willebrand, médico finlandés, describió una paciente que clínicamente presentaba sangrado mucocutáneo y epistaxis, falleciendo a la edad de trece años durante la menarca. Dicha paciente tenía como antecedente, la muerte de cuatro miembros de su familia por hemorragias no controladas a temprana edad.⁷ El Doctor Willebrand estudió a 66 miembros de la familia, descubriendo que los patrones clínicos de sangrado no eran compatibles con hemofilia, razón por la cual le llamó "Pseudohemofilia hereditaria", de igual forma, describió el patrón de herencia autosómica dominante, característica de esta enfermedad.⁷ En 1980, se describió que el factor de von Willebrand era el responsable de esta enfermedad, y no el factor VIII.^{7,8}

El propósito de esta revisión es presentar el estado del arte del conocimiento de las características clínicas y técnicas genéticas para el diagnóstico de la EvW, para que los estudiantes de posgrado y posgrado ten-

gan en mente la importancia de tener el conocimiento de las enfermedades de baja prevalencia, entre las que se encuentra la EvW.

Fisiopatogenia

El gen del factor de von Willebrand (FvW) se encuentra localizado en el cromosoma 12p13.3 y se compone de 52 exones.⁹⁻¹¹ Se han descubierto más de 1200 variantes génicas que pueden causar enfermedad de von Willebrand.² Un pseudogén en el cromosoma 22 incluye de 23-34 exones del gen del FvW que corresponde a los dominios A1, A2 y A3, mostrando una homología del 97%.^{2,12}

La proteína de von Willebrand, una glicoproteína multimérica de gran tamaño, sintetizada en los megacariocitos, se encuentra compuesta de una serie de dominios homólogos, incluyendo tres dominios D, tres dominios A, un cuarto dominio D y seis dominios C, como se muestra en el Cuadro 1.^{13,14} La terminación carboxilo de la proteína contiene un dominio terminal CTCK.¹⁴ Durante la síntesis del FvW se forma la proteína llamada pre-pro-vWF; es un producto inicial de 300-350KDa (~2813 aa),¹⁰ que contiene un péptido señal de 22aa, un propéptido de 741aa y una proteína madura de 2050aa, como se muestra en la Figura 1, en donde además se señalan sus 52 exones y dominios relacionados con la multimerización y dimerización, destacando el sitio de unión de los diferentes factores relacionados con la coagulación a sus dominios específicos.¹⁵

Cada dominio tiene propiedades funcionales diferentes y la secreción del factor de von Willebrand se puede producir mediante dos mecanismos:

- Sin estímulo: ocurre en la membrana basolateral dentro del lumen vascular.²
- Con estímulo: por respuesta a daño, mediante agonistas alfa adrenérgicos como la epinefrina (adrenalina), trombina, fibrina, histamina y vasopresina.²

En el plasma, su concentración media es de 500 a 1000 µg/dL, y al nacer, los niveles máximos del factor se alcanzan a los 6 meses, razón por la que esta enfermedad no se diagnostica en recién nacidos.²

Cuadro 1. Dominios de la proteína de von Willebrand y su principal característica.¹⁵

| Dominio | Función |
|---------|---|
| D'-D3 | Sitio de unión para el factor VIII. |
| A1 | Unión para las plaquetas GPIb, heparina, colágeno y ristocetina. |
| A2 | Sitio de anclaje para ADAMST13 (modula el anclaje al colágeno). ²⁴ |
| A3 | Sitio de unión primaria para el colágeno. |
| C4 | Sitio de unión para las integrinas α IIb- β 3 (GPIIb/IIIa). |
| CTCK | Interfaz de dimerización. |

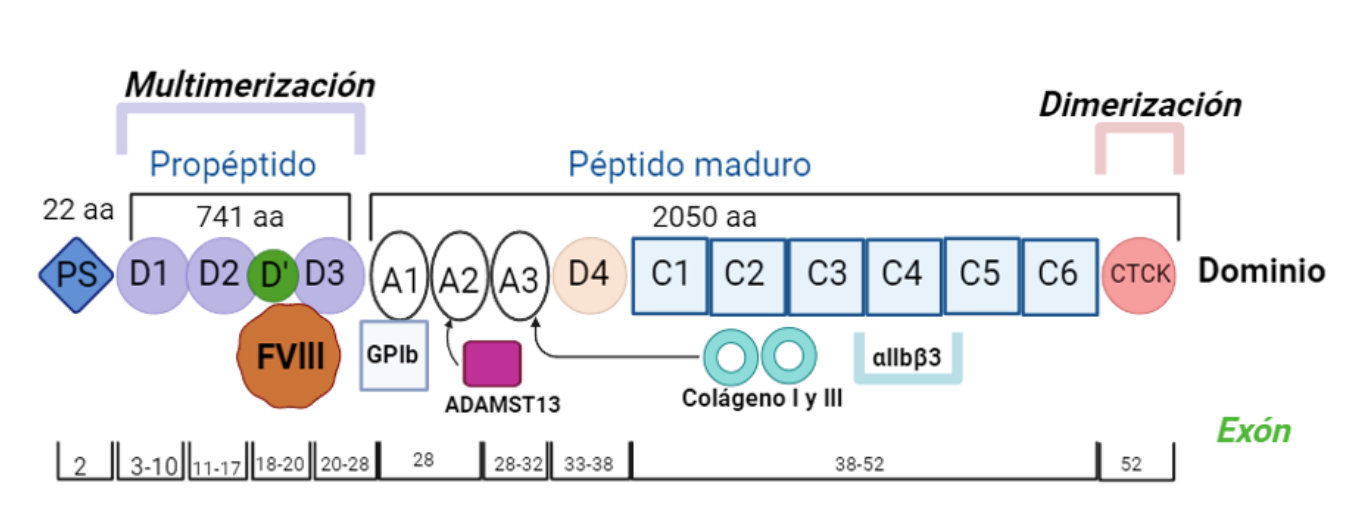


Figura 1. Estructura de la proteína de von Willebrand.²⁴

El factor de von Willebrand tiene 3 funciones principales en la hemostasia, dos de ellas en hemostasia primaria, actuando en los sitios de lesión como una molécula que une las plaquetas al subendotelio vascular, promoviendo la adhesión plaquetaria,¹⁶ mientras que en sitios de gran lesión promueve la agregación plaquetaria. La tercera función es la formación de fibrina, pues actúa

como un transportador del factor VIII en la circulación,¹⁶ incrementando cinco veces su vida media y manteniendo sus niveles normales, lo cual es esencial para que se produzca el tapón de fibrinógeno en la cascada de coagulación.²



La mayoría de los casos de esta enfermedad, en un 70-80%, son causados por la presencia de variantes patogénicas autosómicas dominantes en el gen del FvW.¹⁷ Esto significa que solo se necesita una copia mutada del gen para causar la enfermedad, por lo tanto, se tiene un 50% de probabilidades de transmitir la variante a su descendencia.²

Alrededor del 20-30% de los casos, son causados por variantes autosómicas recesivas en el gen del FvW, lo cual quiere decir que se necesitan las dos copias mutadas del gen para causar la enfermedad. Los padres de un niño con enfermedad de von Willebrand con patrón autosómico recesivo portan una copia del gen mutada, cada uno, sin embargo, no presentan síntomas de la enfermedad.²

CLASIFICACIÓN

La Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia (ISTH), propone la siguiente clasificación para la enfermedad de von Willebrand.^{2,18}

Tipo 1: Es la más común, pues se presenta en un 75% de los casos. Es caracterizada por una deficiencia cuantitativa del factor de von Willebrand, de patrón autosómico dominante, y a pesar de ser completamente genética, no en todos los individuos se encuentra una variante patogénica (VP) reconocida.^{2,9,18}

En 2021 se agregó el tipo 1C por la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia, descrita como una deficiencia parcial del factor de von Willebrand (WFV antígeno y/o <30% de actividad o del 30-50% con historial de sangrado), en la cual la vida media del FvW se ve disminuida.^{2,19}

El espectro mutacional de la EvW tipo 1 consta de variantes de sentido erróneo, variantes que afectan a los intrones y reducen los niveles de FvW,¹⁸ mediante tres mecanismos:²

(i) Disminución de la producción. Hay afección de alelos que resultan en una variante patogénica, que produce degradación del mRNA en casos severos.

(ii) Disminución de la secreción. Caracterizada por variantes que interfieren con el transporte y retienen el FvW en el retículo endoplásmico, aparato de Golgi o en los cuerpos de Weibel-Palade.

(iii) Incremento del aclaramiento/depuración (1C). Al incrementar la depuración en la circulación, los niveles del FvW son menores, en estos casos las variantes patogénicas que afectan la depuración, por lo general afectan el dominio D3, siendo más altas en las terminales amino y carboxilo.

La vida media del FvW en la circulación es de aproximadamente 8 a 12 horas. Los mecanismos patogénicos que causan la eliminación acelerada del FvW son identificables por un aumento de la relación propéptido vWF a FvW:Ag.^{19,22}

Tipo 2: Caracterizada por anomalías cualitativas, en la que se identificaron 4 subtipos: 2A, 2B, 2M y 2N, en los últimos dos hay una disfunción de proteínas y son subtipos más severos.^{2,5}

La EvW tipo 2 es causada por variantes heterocigotas que alteran la función de la proteína del FvW. Presentan un patrón de herencia autosómica dominante, aunque la 2N puede ser autosómica recesiva.^{2,23}

La cantidad de las proteínas puede ser normal, sin embargo, se caracterizan por una diferencia entre los niveles de proteínas (VFW: Ag) y la actividad del FvW dependiente de plaquetas, como la del cofactor de la ristocetina o vinculado a una VP de la glicoproteína Ib (GPIb).^{2,21}

Tipo 2A: presente del 10 al 20% de casos.² En este subtipo hay una reducción de multímeros grandes, debido a que se reduce la dimerización/multimerización de los alelos. Esto es causado por diferentes tipos de variantes que incluyen de sentido erróneo, (90%), deleciones, inserciones y corrimiento del marco de lectura.²

Generalmente, se localizan en las regiones CK, D2 (produce los monómeros maduros) o D3.

- 2A grupo 1: ocurre una retención intracelular, biosíntesis defectuosa o almacenamiento anormal de FvW.²

- 2A grupo 2: se encuentran en el sitio de escisión de ADAMTS13, aumentando la proteólisis de esta proteína (Figura 1).^{2,24}

Tipo 2B: De patrón autosómico dominante, se caracteriza por una pérdida de multímeros de alto peso molecu-

lar y mayor unión del FvW a las plaquetas, por la glicoproteína Ib (GPIb). Generalmente, se afecta el dominio A1 y en menor grado el D3, siendo el 95% variantes de sentido erróneo.² Existen dos patologías que se encuentran en este subtipo:

- Síndrome de Montreal Platelet: la cual cursa con una trombocitopenia moderada/severa, caracterizada clínicamente por sangrado mucocutáneo. Se ha demostrado que los pacientes con este síndrome tienen enfermedad de von Willebrand tipo 2B debido a la VP en el gen FvW:p.V1316M en el exón 28.²
- Tipo 2B New York/Malm: Esta variante se caracteriza por un patrón normal de multímeros de alto peso molecular al inicio del estudio, con pérdida de multímeros de alto peso molecular y desarrollo de trombocitopenia en situaciones de estrés que conducen a una mayor liberación del FvW mutante. Esto se debe a VP que afectan el dominio D3.²

Tipo 2M: Presenta un patrón de herencia autosómico dominante, caracterizado por la disminución de la unión a plaquetas GPIb, o en menos casos al colágeno. Las variantes génicas de este tipo de la enfermedad por lo general se encuentran en el dominio A1, mientras que las variantes del colágeno son A1 y A3.^{2,25}

Tipo 2N: Comprende un patrón autosómico recesivo,²³ es caracterizado por una disminución de la unión al factor VIII de la coagulación.⁵ La mayor parte de variantes se distribuyen a lo largo de la región amino-terminal en el aminoácido 91 del monómero de FvW maduro, incluyendo los dominios D' y D3. En estos casos, los pacientes pueden tener valores normales de VFW:Ag y actividad normal del cofactor de ristocetina en los estudios de laboratorio.^{2,26}

Tipo 3: Es muy rara, su prevalencia se estima de 1 en 1 millón en la población general. Se particulariza por una deficiencia total de FvW, lo que clínicamente provoca un sangrado severo. Es causada por VP en homocigotos o heterocigotos compuestos del FvW, con un patrón autosómico recesivo, lo cual provoca la ausencia de producción de FvW. Las variantes génicas más comunes son de tipo delección completa, siendo la más encontrada en el exón 18.^{2,26,27}

ASPECTOS CLÍNICOS

La presentación clínica de la enfermedad de von Willebrand se caracteriza principalmente por sangrado de mucosas como gingivorragia, epistaxis y petequias en casos leves, mientras que en casos más graves se presenta sangrado de tubo digestivo por angiodisplasia (comúnmente en los tipos 2 y 3)^{28,29} y hemartrosis.²

En las mujeres con esta enfermedad es importante tener en cuenta la menorragia, las hemorragias durante el embarazo y parto, así como el puerperio.^{30,31}

El sangrado es multifactorial, pues como bien explica la fisiopatología, hay disminución de plaquetas en los sitios de lesión vascular, disminución de la agregación de plaquetas en regiones de lesión con rápido flujo sanguíneo, y reducción de la actividad de factor VIII.

Otro aspecto importante en los pacientes es la púrpura trombocitopénica, la cual está relacionada con los multímeros ultra largos del factor de von Willebrand, que se acumulan en los vasos pequeños y que causan microtrombos en ausencia de ADAMTS13.¹⁷ Los pacientes con trombocitopenia generalmente presentan equimosis superficiales y pequeñas, que según el grado de trombocitopenia será la gravedad.^{2,8} En el Cuadro 2 se muestran los tipos de EvW con sus principales características clínicas de sangrado y patrones de herencia. Cabe destacar, que, aunque la enfermedad es predominantemente autosómica dominante, los tipos 2N y 3, son autosómico recesivas.

DIAGNÓSTICO CLÍNICO

Clínicamente es importante hacer una buena anamnesis, interrogar adecuadamente el padecimiento actual, hacer énfasis en los antecedentes heredofamiliares sobre trastornos hematológicos o cuadros clínicos similares al presentado por el paciente,³² asimismo, es importante recordar que el hecho de no tener antecedentes heredofamiliares compatibles no excluye al paciente de padecer esta enfermedad.^{33,34}

El uso de las ISTH-BAT bleeding assessment tool, es un instrumento de tamizaje útil para el diagnóstico de los pacientes con dicha enfermedad.^{35,36}

Cuadro 2. Clasificación y características de la EvW.

| Tipo de EvW | Características clínicas. | Patrón de herencia |
|-------------|--|----------------------|
| Tipo 1 | Sangrado moderado-severo. | Autosómica dominante |
| Tipo 2 | Sangrado moderado-severo. | Autosómica dominante |
| Tipo 2A | Sangrado moderado-severo. | Autosómica dominante |
| Tipo 2B | Trombocitopenia. | Autosómica dominante |
| Tipo 2M | Sangrado severo. | Autosómica dominante |
| Tipo 2N | Clínica similar a hemofilia A, hematuria, hemartrosis y hemorragia de tejidos blandos. | Autosómica recesiva |
| Tipo 3. | Clínica similar a hemofilia A, hematuria, hemartrosis y hemorragia de tejidos blandos. | Autosómica recesiva |

PRUEBAS DE LABORATORIO

Las pruebas de laboratorio que nos ayudan como auxiliares diagnósticos en este contexto clínico son: la biometría hemática (conteo plaquetario), tiempos de sangrado, tiempo de trombina, tiempo de tromboplastina parcial activada, tiempo de protrombina.³² Cuando estas pruebas son normales, pueden excluir algún trastorno hemostático que tenga significado clínico,^{15,37} mientras que cuando los tiempos de coagulación son alargados, puede interpretarse como una deficiencia de algún factor o anticuerpo inhibidor de las proteínas de la coagulación.¹⁵

Dentro de las pruebas específicas tenemos la actividad del FvW como cofactor de la ristocetina (vWF:RCo), que es una de las principales pruebas diagnósticas,³⁸ además, se cuenta con el FvW antigénico (vWF:Ag), FVIII coagulante (FVIII:C), y aglutinación de plasma rico en plaquetas con ristocetina (RIPA).^{15,39} General-

mente, en las pruebas donde se mide la respuesta a la ristocetina, esta se encuentra disminuida, ya que es un agonista del receptor de la GPIb-IX y el FvW,³⁸ además, recordemos que es importante analizar la capacidad de unión del FvW al colágeno y al FVIII (vWF: CB y vWF:VIII),⁴⁰ así como, la función plaquetaria (PFA-100), que es funcional para medir el tiempo de sangrado. En el Cuadro 3 se muestran dichas pruebas con sus valores de laboratorio, acorde con cada variante de la enfermedad.^{8,15}

Al momento de medir la cantidad de FvW es importante considerar que múltiples estudios demuestran que las personas con sangre tipo O han mostrado tener niveles más bajos de FvW que la población normal,²⁰ en un 25-30% menos,¹³ sin considerarse portadores de la enfermedad, por otro lado, las personas con hemotipo AB presentan mayor concentración del FvW^{13,17,34,41} (Cuadro 4)

Cuadro 3. Clasificación y características de la EvW.

| Tipo de von Willebrand | Característica | FVIII | RCo | FvW | Proporción RCo:FvW/ FvW:Ag | Multímeros | Pruebas especiales |
|------------------------|--|------------|---------|------------|-------------------------------|--|----------------------------------|
| Valores normales | - | 50-150% | 50-200% | 50-200% | >0.6 | Normales | - |
| Tipo 1 | Deficiencia cuantitativa | ↓ o normal | <30% | <30% | >0.6% | Reducidos, distribución normal. | - |
| Tipo 1C | Aumento del aclaramiento de FvW | ↓ o normal | ↓ | ↓ | >0.6% | - | Prueba de ADN del exón 28. |
| Tipo 2A | Defecto de FvW cualitativo | ↓ o normal | ↓ | ↓ o normal | <0.6 | Pérdida de formas. Ausencia de agregados de peso molecular medio y alto. | Prueba de ADN del exón 28. |
| Tipo 2B | Pérdida de multímeros de alto peso molecular | ↓ o normal | ↓ | ↓ o normal | <0.6 | Pérdida de formas. | ↑ RIPA (↓ conteo plaquetario) |
| Tipo 2M | Defecto cualitativo | ↓ o normal | ↓ | ↓ o normal | <0.6 | Pérdida de formas. | ↓ actividad de unión al colágeno |
| Tipo 2N | Defecto cualitativo en la unión al FVIII | ↓↓ | Normal | Normal | >0.6 | Normal | - |
| Tipo 3 | Ausencia de FvW | ↓↓ | <3% | <3% | Ausencia | Ausencia | - |

**Cuadro 4. Características de los estudios más relevantes sobre la enfermedad de von Willebrand.**

| Autor | Tipo de artículo | Objetivo | Hallazgos |
|--|------------------|--|---|
| Zolkova <i>et al.</i> (2020) ²¹ | Revisión | Presentar varios genes distintos del FvW o ABO que posiblemente afectan los niveles del FvW. | <p>Los métodos de secuenciación tienen un enfoque diagnóstico importante en la EvW para su correcta clasificación. El método Sanger era considerado el gold standar, sin embargo, los métodos de secuenciación de nueva generación la han ido reemplazando por su efectividad y menor costo</p> <p>La secuenciación del exoma completo (WES) y la secuenciación del genoma completo (WGS) son accesibles en un número muy limitado de laboratorios. Los resultados de estos estudios han presentado varios genes distintos del FvW o ABO que posiblemente afecten a los niveles de FvW.</p> <p>En lugar de enfoques gen por gen, los paneles genéticos de genes para factores de coagulación y proteínas relacionadas se han convertido recientemente en un centro de atención en pacientes con trastornos hemorrágicos hereditarios, especialmente porque una alta proporción de pacientes con EVW, principalmente aquellos con niveles plasmáticos bajos de FvW (tipo 1), parecen estar libres de mutaciones en el FvW.</p> |
| Baroncini <i>et al.</i> (2017) ³⁰ | Revisión | Mostrar las técnicas utilizadas para la caracterización molecular de pacientes con sospecha de EvW. | <p>Las pruebas moleculares presentan importancia crucial en el diagnóstico de la EvW al momento de encontrar la variante patogénica que provoca esta enfermedad, complementadas con las pruebas fenotípicas, ayudan a un mejor diagnóstico y tratamiento de los pacientes. El análisis directo de secuencias de ADN (método Sanger) y el análisis secuencial de nueva generación (NGS), son dos de las técnicas principales que permiten la caracterización molecular de pacientes con EvW, identificando variantes patogénicas, principalmente en los tipos 2 y 3; sin embargo, los pacientes con EvW tipo 1, se benefician del uso de NGS con análisis de dosificación, pues un 30% de los pacientes no muestran variantes génicas en la codificación del FvW, sin embargo, tienen una disminución del FvW.</p> |
| Padilla <i>et al.</i> (2015) ³⁴ | Revisión | Integrar las recomendaciones internacionales y la experiencia de trabajos nacionales recientes para proponer un algoritmo diagnóstico de EvW centrado en las características de la población mexicana. | <p>Se menciona la importancia diagnóstica del análisis multimérico (considerado el estándar de oro) del FvW, para diferenciar entre los tipos 2A, 2B, 2M y 2N, principalmente, aunado al análisis genético, considerando los tipos sanguíneos del sistema ABO, debido a que los niveles bajos de FvW en individuos con sangre tipo O, pueden confundirse con EvW tipo 1 leve. El diagnóstico genético, debido a su complejidad por su polimorfismo y el pseudogén del cromosoma 22 que podría causar confusión en los resultados de secuenciación, se hace hincapié en contemplar el estudio de los exones 18, 19, 20, 28, 45 y 52, por su alta probabilidad de presentar mutaciones, así como considerar la búsqueda dirigida de mutaciones por dominio específico, con antecedente del diagnóstico clínico y de laboratorio.</p> |

Cuadro 4. Características de los estudios más relevantes sobre la enfermedad de von Willebrand.

| Autor | Tipo de artículo | Objetivo | Hallazgos |
|---------------------------------------|-------------------|--|---|
| Alzahrani et al. (2020) ⁴¹ | Artículo original | Evaluar la asociación fenotípica-genotípica del gen del factor Von Willebrand (exón 18 y 20) en sujetos sanos para establecer estrategias de diagnóstico molecular efectivas. | <p>Las personas con sangre tipo O mostraron niveles de FvW menores a lo normal del límite de comparación (48 UI/dL), concordando con los estudios que han demostrado que los niveles de FvW interactúan con los grupos sanguíneos ABO, reportando que las personas con el grupo sanguíneo O tienen alrededor de un 25 % de reducción del FvW que las personas que no tienen grupos sanguíneos O. En cuanto al estudio de exones 18 y 20, se encontró que en el exón 18 de personas sanas, se observaron tres variaciones de secuencia inusuales (1 missense y 2 sinónimas; rs775479826, rs1286572448 y rs369828268) en comparación con otras variaciones registradas de FvW (3 missense y 1 sinónimos c.2365A>G, c.2385T>C, c.2344C>T y c.2340C>G). Pero en el exón 20 solo se identificó 1 mutación sinónima (rs113240752), 1 variación del FvW registradas en sentido erróneo (c.2555G > A). Lo que demuestra que estas mutaciones no registradas, pueden ser la pauta para registrar nuevas mutaciones y ampliar el campo diagnóstico mediante el análisis de exones.</p> |
| Fogarty et al. (2020) ⁴⁸ | Revisión | Resumir los resultados recientes del ensayo de fase III de NCT02973087 con respecto al uso de profilaxis de rutina a largo plazo dos veces por semana con rVWF para la prevención de eventos hemorrágicos en pacientes con EvW tipo 3 grave. | <p>La EvW supone un reto diagnóstico para el personal de salud, debido a que los pacientes generalmente no presentan alteraciones en el conteo plaquetario ni en los tiempos de coagulación, sin embargo, las nuevas actualizaciones diagnósticas, muestran que el uso de cuestionarios avalados por International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH), durante la anamnesis son de gran utilidad en el diagnóstico. Dentro de los dos principales están los Marcadores clínicos y moleculares condensados para el diagnóstico y manejo de la puntuación de la vWD tipo 1 (MCMDM-1, por sus siglas en inglés) y un BAT (number of standardised bleeding assessment tools) avalado por la ISTH. Dentro de las pruebas de laboratorio se han desarrollado inmunoensayos de látex automatizados para vWF:Ag, que han mostrado ser más rápidos y sus resultados se comparan a los obtenidos por ELISA estándar, sin embargo, se han reportado falsos positivos en presencia de factor reumatoide.</p> <p>Con respecto al papel del estudio genético en pacientes con EvW, no se tiene una respuesta clara, ya que el gen es muy polimórfico, y por la presencia del pseudogén en el cromosoma 22, que tiene una homología de secuencia de aproximadamente el 97 % con los exones 23–24 del FvW, además, en la EvW tipo 1, las mutaciones codificantes del FvW son más comunes en pacientes con niveles plasmáticos de vWF:Ag <30 UI/dl, según algunos estudios de cohorte. Por otro lado, es clínicamente útil para confirmar el diagnóstico de la EvW tipo 2 (p. ej., en los tipos 2B y 2N) y, en particular, para discriminar entre la hemofilia A leve y la EvW de tipo plaquetario. Además, el análisis molecular también puede ser útil para el asesoramiento y el diagnóstico prenatal en familias con EvW tipo 3.²³</p> |



Cuadro 4. Características de los estudios más relevantes sobre la enfermedad de von Willebrand.

| Autor | Tipo de artículo | Objetivo | Hallazgos |
|---|------------------|--|--|
| Laffan <i>et al.</i> (2020) ⁵⁰ | Revisión | Proporcionar una descripción general del diagnóstico y tratamiento de la EvW, consideraciones especiales en el tratamiento de mujeres con EvW y enfoques genómicos actuales para la EvW. | <p>El diagnóstico genético de la EvW, provee de información que permite identificar variantes genéticas causantes de la enfermedad, que posibilitan su diagnóstico, clasificación, tratamiento, asesoramiento y evitar el sobrediagnóstico mediante la identificación de variantes benignas (por ejemplo, p.D1472H) que afectan artefacticamente los ensayos basados en ristocetina. Actualmente, la secuenciación genética más utilizada por su practicidad es la Next-generation sequencing (NGS), pues puede secuenciar todo el gen, secuenciar otros genes, y además permite diferenciar al pseudogén del cromosoma 22. Se han reconocido más de 1200 variantes en el DNA, que conforman la base de datos genética de la enfermedad. Los pacientes que presentan una variante genética identificada y un genotipo relacionado se correlacionan fuertemente con el fenotipo característico de la enfermedad.</p> <p>Es importante considerar a la población estudiada, pues la mayoría de los estudios son en población europea, sin embargo, las poblaciones afroamericanas, han demostrado presentar "mutaciones" que son comunes en este grupo étnico, presentando niveles normales de FvW.</p> <p>Genes como el CLEC4M y STXBP5, han demostrado estar implicados en la modificación de la EvW, de tal forma, es importante recordar que el grupo ABO debe considerarse. El método Sanger fue el principal durante mucho tiempo, sin embargo, debido al gran tamaño del FvW, generalmente se centra en el exón 28, lo cual no es suficiente, pues las variantes pueden estar presentes en todo el gen, además, es insensible a variantes estructurales (deleciones o conversiones genéticas), lo cual es común en la EvW tipo 3 y 1.</p> |

EvW: enfermedad de von Willebrand; FvW: factor de von Willebrand

DIAGNÓSTICO MOLECULAR

Las pruebas genéticas son una herramienta que nos permite confirmar el genotipo de un paciente, para brindar un asesoramiento genético con el riesgo de recurrencia familiar.⁹ Además de brindar un diagnóstico más específico, permite identificar variantes patogénicas, las cuales ya se encuentran en bases de datos internacionales.

El método Sanger permite establecer la secuencia de nucleótidos de un fragmento de ADN, no obstante, los métodos de secuenciación masiva en paralelo (SMP) han cobrado importancia en la actualidad,⁴²⁻⁴⁴ debido a que permite la secuenciación de gen único, panel de genes, exoma completo,⁴⁵ y genoma completo.^{21,30,37}

Sin embargo, cabe recordar que la secuencia del FvW es rica en variantes polimórficas,¹² lo cual puede dificultar su interpretación, principalmente en el caso de la EvW tipo 1¹⁸ donde se han identificado más de 250 variantes,⁴⁶ pero solo un cuarto de ellas son reconocidas como patogénicas,²¹ por otro lado, es importante puntualizar que están presentes a lo largo de todo el gen, en regiones codificantes y no codificantes,²¹ por lo tanto, considerar la secuenciación de genoma completo puede ser crucial,⁴⁰ aunque no es muy factible debido a su alto costo, grandes tiempos de espera de resultados y difícil interpretación.¹² Dentro de las variantes reportadas se encuentran pequeñas delecciones/inserciones, de sitio de corte y empalme, variantes sin sentido, en regiones intrónicas o elementos reguladores distantes cada uno representando menos del 10% de las variantes identificadas, las cuales son parecidas a las encontradas en los pacientes con EvW tipo 3,²⁷ presentando un reto diagnóstico para el personal de salud.^{8,21,30,34}

Por otro lado, en la EvW tipo 2, las pruebas genéticas tienen mucho impacto,¹⁴ ya que la mayoría de las VP se localizan en los exones 18 a 24 (tipo 2N) y en el exón 28 (tipo 2A, 2B y 2M), consecuentemente, la secuenciación masiva en paralelo se prefiere en cuanto a costo y tiempo.²¹

Al hablar de la EvW tipo 3, la importancia de las pruebas genéticas se relaciona con la evaluación del riesgo preconcepcional y en su caso, prenatal, mediante el estudio de vellosidades coriónicas o líquido amniótico.²¹

Las pruebas genéticas en la EvW tipo 1 son menos útiles y se realizan con menos frecuencia porque requieren un análisis de secuencia de todo el gen FvW, sin poder identificar una variante patogénica en todos los casos. Por lo tanto, las pruebas genéticas no deben realizarse como prueba de detección inicial en la EvW tipo 1. Es importante recordar que tampoco se recomiendan las pruebas genéticas para diferenciar a los pacientes con niveles de FvW reducidos o limítrofes de un estado normal, porque hay casos de pacientes como aquellos con hemotipo O que presentan niveles más bajos de FvW, sin tener la enfermedad. Las pruebas genéticas pueden ser útiles en formas más graves de EvW tipo 1, es decir, en pacientes con niveles plasmáticos de FvW inferiores a 15 UI/dL, donde la mayoría tiene mutaciones de FvW altamente penetrantes, con hemorragias severas.^{21,32}

En nuestra experiencia, se realizó una secuenciación de exoma completo en 6 pacientes, de los cuales 5 fueron negativos y un paciente se reportó como significado incierto. Los pacientes clínicamente presentaron epistaxis, sangrado de tubo digestivo y coagulopatías. En el caso del paciente reportado como VP de significado incierto, se reclasificó como Trombastenia de Glanzmann; sin embargo, cabe recordar que el abordaje clínico y de laboratorio es importante, pues niveles de cofactor de la ristocetina (vWF:RCo) menores a 30 UI/dL son diagnósticos, y las pruebas genéticas son un complemento diagnóstico de la enfermedad.^{2,8,45}

TRATAMIENTO

El objetivo terapéutico es elevar las concentraciones endógenas de las células endoteliales, usando desmopresina (DDAVP) o aportando FvW exógeno, por concentrados de FvW.²

- Desmopresina (DDAVP).

Derivado de la vasopresina (hormona antidiurética), estimula la liberación de FvW endógeno por los cuerpos de Weibel-Palade en las células endoteliales, por los receptores V2 de vasopresina.^{2,47,48} Se usa más en el tipo 1, y a veces en la 2A y 2M.^{2,47,48}

Posología: 48-72 h con intervalos de 24-48 h a dosis de 0.3 µg/kg (dosis máxima de 25-30 µg/kg) IV durante 30 min.^{2,26}



Administración ambulatoria: vía nasal, con 150 µg por fosa nasal (dosis total 300 µg para personas con >50 kg de peso corporal).^{2,26}

Las concentraciones máximas del FvW y FVIII se alcanzan 1-2 h después de la administración.²⁶ Es importante recordar que el tratamiento debe iniciarse con seguimiento de las proporciones FvW:Ag y FvW:RCo y del FVIII, antes, alrededor de 1 h después y, de nuevo, entre 4 y 6 h después de la DDAVP.²⁶

Efectos secundarios: hiponatremia y anafilaxia. Inmediatos: hipotensión, sofoco, náusea, cefalea.²⁶

La reposición de factores de la coagulación se utiliza solo es en casos donde los pacientes se someterán a algún procedimiento quirúrgico.²⁰ En la EvW tipo 3 el uso de factores recombinantes se prefiere debido a que eliminan el riesgo de infecciones virales, además, es una alternativa para los pacientes que no aceptan componentes sanguíneos.^{26,49} La transfusión de plaquetas solo está indicada en pacientes con EvW tipo 3 que presentan hemartrosis, epistaxis severa, menstruación, o angiodisplasia.¹ En este último caso, puede ser necesario el uso de electrocoagulación cuando las lesiones son pequeñas.²⁸

Hemostáticos complementarios: antifibrinolíticos, ácido e-aminocaproico, ácido tranexámico.²⁶

CONCLUSIÓN

Como se ha destacado en esta revisión narrativa, la enfermedad de von Willebrand es una enfermedad de baja prevalencia, con dos tipos de herencia genética, en la cual, el diagnóstico clínico nos permite encaminar el diagnóstico molecular, que en la mayoría de los tipos de esta enfermedad, nos da un diagnóstico certero; sin embargo, el uso de pruebas genéticas es útil para identificar posibles variantes patogénicas causales, en especial en la EvW tipo 2, caracterizada por deficiencias cualitativas, donde las pruebas moleculares como el cofactor de ristocetina o la cuantificación del FvW, pueden no estar alteradas.

Los retos diagnósticos de la medicina actual en el ámbito de las enfermedades con baja prevalencia, abren la puerta al mundo de las pruebas de biología molecular, puesto que permiten identificar variantes patogénicas

en pacientes con un fenotipo en específico, además, son un apoyo diagnóstico a las pruebas de laboratorio comunes en estos casos, sin olvidar que un diagnóstico certero conlleva a brindar una terapéutica apropiada a los pacientes con la intención de llegar a la aplicación real de la medicina personalizada o de precisión, que nos permita conocer el riesgo de recurrencia y prevenirlo como sucede con la terapia preimplantacional.

AGRADECIMIENTOS

El manuscrito fue revisado y editado en el Programa para la Investigación Bibliográfica Científica sobre Salud (PIBCIS) de la FES Zaragoza, UNAM.

REFERENCIAS

1. Echahdi H, El Hasbaoui B, El Khorassani M, Agadr A, Khattab M. Von Willebrand's disease: case report and review of literature. *Pan Afr Med.* 2017; 27:147. doi: 10.11604/pamj.2017.27.147.12248
2. James P. Pathophysiology of von Willebrand disease. Up To Date. 2022. Available from: <https://medilib.ir/up-to-date/show/1309>
3. Majluf-Cruz A, Velez-Ruelas MA, Gonzalez-Avila AI, Garcia-Chávez J, Berges A, Lopez-Santiago N, et al. von Willebrand's disease in Mexico: a pilot study. *Hemophilia.* 2013; 19(2): 231-235. doi:10.1111/hae.12016.
4. Centros para el Control y Prevención de Enfermedades. Datos y estadísticas de Von Willebrand. Atlanta, Georgia, USA: CDC; 2023. Disponible en: <https://www.cdc.gov/ncbddd/spanish/vwd/data.html>
5. Morales-De la Vega A, Reyes-Maldonado E, Martínez-Murillo C, Quintana-González S. Enfermedad de von Willebrand tipo 2N "Normandy". *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2008; 46(1): 55-62.
6. Instituto Mexicano de Seguro Social MSS. Diagnóstico y Tratamiento enfermedad de von Willebrand hereditaria. Personas de todas las edades. Segundo y Tercer Nivel de Atención. Guía de práctica clínica. Ciudad de México: Instituto Mexicano del Seguro Social; 2017. Disponible en: <http://www.cenetec.salud.gob.mx/contenidos/gpc/catalogoMaestroGPC.html>

7. Sánchez C, Peñaloza R. Análisis molecular en el exón 28 del gen VWF en pacientes mexicanos con posible Enfermedad de von Willebrand. [Tesis]. México: Universidad Nacional Autónoma de México, Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán; 2010, p 2-5.
8. Woods A, Blanco A, Kempfer A, Paiva J, Bermejo E, Sánchez A *et al.* Factor von Willebrand y Enfermedad de von Willebrand: nuevos enfoques diagnósticos. *Acta Bioquím Clín Latinoam.* 2016; 50(2): 273-289.
9. Wang Y, Wang X, Lu Y, Zhang A, Yu W, Hu Q *et al.* Compound heterozygosity for novel von Willebrand factor genetic variants associated with von Willebrand disease in two Chinese patients. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2023; 34(1): 33-39. doi:10.1097/MBC.0000000000001174
10. Chen M, Shen M-C, Chang S-P, Ma G-C, Huang Y-C, Lin C-Y. Origin and timing of de novo variants implicated in type 2 von Willebrand disease. *J Cell Mol Med.* 2022; 26(21): 5403-5413. doi:10.1111/jcmm.17563.
11. Zhang ZP, Lindstedt M, Falk G, Blombäck M, Egberg N, Anvret M. Nonsense mutations of the von Willebrand factor gene in patients with von Willebrand disease type III and type I. *Am J Hum Genet.* 1992; 51(4): 850-858.
12. Corrales I, Catarino S, Ayats J, Arteta D, Altisent C, Parra R *et al.* High-throughput molecular diagnosis of von Willebrand disease by next generation sequencing methods. *Haematologica.* 2012; 97(7): 1003-1007. doi:10.3324/haematol.2011.055285
13. Márquez-Benítez Y, Lancheros-Silva AM, Díaz-Chaves E. Grupos sanguíneos y su relación con los niveles plasmáticos del Factor de von Willebrand. *Univ Salud.* 2019; 21(3): 277-287. doi:10.22267/rus.192103.165
14. Kim HJ, Kim SK, Yoo KY, Lee KO, Yun JW, Kim SH *et al.* Molecular genetics of von Willebrand disease in Korean patients: Novel variants and limited diagnostic utility of multiplex ligation-dependent probe amplification analyses. *Ann Lab Med.* 2019; 39(6): 545-551. doi:10.3343/alm.2019.39.6.545
15. Hernández-Zamora E, Zavala-Hernández C, Quintana-González S, Reyes-Maldonado E. Enfermedad de von Willebrand, biología molecular y diagnóstico. *Cir Cir.* 2015; 83(3): 255-264 doi:10.1016/j.circir.2015.05.010
16. Elsheikh E, Lavin M, Heck LA, Larkin N, Mullaney B, Doherty D *et al.* Heterogeneity in the half-life of factor VIII concentrate in patients with hemophilia A is due to variability in the clearance of endogenous von Willebrand factor. *J Thromb Haemost.* 2023; 21(5): 1123-1134. doi:10.1016/j.jtha.2023.01.013
17. Sadler B, Castaman G, O'Donnell JS. von Willebrand disease and von Willebrand factor. *Haemophilia.* 2022; 28 (4): 11-7. doi:10.1111/hae.14547
18. Flood VH, Garcia J, Haberichter SL. The role of genetics in the pathogenesis and diagnosis of type 1 Von Willebrand disease. *Curr Opin Hematol.* 2019; 26(5): 331-335. doi:10.1097/MOH.0000000000000524
19. Haberichter SL, Jakab DA, Jacobi PM. Upstream mechanisms causing type 1C Von Willebrand disease (VWD): Contribution of defective Von Willebrand factor (VWF) multimerization, regulated storage, and secretion. *Blood.* 2013; 122(21): 3571. doi:10.1182/blood.v122.21.3571.3571
20. O'Donnell JS, Baker RI. Low von Willebrand disease: A bleeding disorder of unknown cause? *Hamostaseologie.* 2023; 43(1): 44-51. doi:10.1055/a-1980-8198
21. Zolkova J, Sokol J, Simurda T, Vadelova L, Snahnicanova Z, Loderer D *et al.* Genetic background of von Willebrand disease: History, current state, and future perspectives. *Semin Thromb Hemost.* 2020; 46(4): 484-500. doi:10.1055/s-0039-3402430.
22. Seidizadeh O, Baronciani L, Pagliari MT, Cozzi G, Colpani P, Cairo A *et al.* Genetic determinants of enhanced von Willebrand factor clearance from plasma. *J Thromb Haemost.* 2023; 21(5): 1112-22. doi:10.1016/j.jtha.2023.01.012
23. Kakela JK, Friedman KD, Haberichter SL, Buchholz NP, Christopherson PA, Kroner PA *et al.* Genetic mutations in von Willebrand disease identified by DHPLC and DNA sequence analysis. *Mol Genet Metab.* 2006; 87(3): 262-71. doi:10.1016/j.ymgme.2005.09.016.
24. Kizlik-Masson C, Peyron I, Gangnard S, Le Goff G, Lenoir SM, Damodaran S *et al.* A nanobody against the VWF A3 domain detects ADAMTS13-induced proteolysis in congenital and acquired VWD. *Blood.* 2023; 141(12): 1457-1468. doi:10.1182/blood.2022017569.



25. Melo-Nava B, Peñaloza R. Biología molecular de la enfermedad de von Willebrand. *Rev Invest Clin.* 2007; 59 (5): 401-440.
26. Goldman L, Schafer A. Enfermedad de von Willebrand. En: Goldman-Cecil Tratado de Medicina Interna. New York (EUA): ELSEVIER; 2021. Disponible en: <https://www-clinicalkey-es.pbidi.unam.mx:2443/#!/topic/enfermedad>
27. Naveed MA, Abid A, Ali N, Hassan Y, Amar A, Javed A *et al.* Genetic alterations, DNA methylation, alloantibodies and phenotypic heterogeneity in type III von Willebrand disease. *Genes (Basel).* 2022; 13(6): 971. doi:10.3390/genes13060971
28. Ocran E, Chornenki NLJ, Bowman M, Sholzberg M, James P. Gastrointestinal bleeding in von Willebrand patients: special diagnostic and management considerations. *Expert Rev Hematol.* 2023; 16(8): 575-584. doi: 10.1080/17474086.2023.2221846
29. Salinas Laval J, Triantafilo N, Zúñiga P. Asociación entre enfermedad de von Willebrand y angiodisplasia: ¿casualidad o causalidad? *Rev Med Chil.* 2020; 148(10): 1475-1480. doi:10.4067/s0034-98872020001001475
30. Baronciani L, Goodeve A, Peyvandi F. Molecular diagnosis of von Willebrand disease. *Haemophilia.* 2017; 23(2): 188-97. doi:10.1111/hae.13175.
31. Aldossary NJ, Rashid AM, Waris A, Siddique N, Khan MA, Javaid SS *et al.* Bibliometric analysis of the literature on von Willebrand disease: Research status and trends. *Acta Biomed.* 2023; 94(1): e2023061. doi:10.23750/abm.v94i1.14086
32. Sivapalaratnam S, Collins J, Gomez K. Diagnosis of inherited bleeding disorders in the genomic era. *Br J Haematol.* 2017; 179(3): 363-376. doi:10.1111/bjh.14796.
33. Woods A, Paiva J, Lazzari M, Sánchez-Luceros A. Variantes genéticas frecuentes del factor von Willebrand: su influencia en el laboratorio y la clínica. *Acta Bioquím Clín Latinoam.* 2019; 53(2): 183-192.
34. Zavelia P, Jaloma-Cruz AR. Algoritmo diagnóstico para la enfermedad de von Willebrand (EvW) en población mexicana. *Gac Med Mex.* 2015; 151: 399-402.
35. Hawke L, Bowman ML, Poon M-C, Scully M-F, Rivard G-E, James PD. Characterization of aberrant splicing of von Willebrand factor in von Willebrand disease: an underrecognized mechanism. *Blood.* 2016; 128(4): 584-593. doi:10.1182/blood-2015-10-678052
36. Elbaz C, Sholzberg M. An illustrated review of bleeding assessment tools and common coagulation tests. *Res Pract Thromb Haemost.* 2020; 4(5): 761-73. doi:10.1002/rth2.12339.
37. Meijer K, van Heerde W, Gomez K. Diagnosis of rare bleeding disorders. *Haemophilia.* 2022; 28 (4): 119-124. doi:10.1111/hae.14561
38. Christopherson PA, Haberichter SL, Flood VH, Sicking UO, Abshire TC, Montgomery RR *et al.* Ristocetin dependent cofactor activity in von Willebrand disease diagnosis: Limitations of relying on a single measure. *Res Pract Thromb Haemost.* 2022; 6(7): e12807. doi:10.1002/rth2.12807
39. Vangenechten I, Gadisseur A. Improving diagnosis of von Willebrand disease: Reference ranges for von Willebrand factor multimer distribution. *Res Pract Thromb Haemost.* 2020; 4(6): 1024-1034. doi:10.1002/rth2.12408.
40. Lapić I, Radić Antolic M, Boban A, Coen Herak D, Rogić D, Zadro R. Next-generation sequencing of von Willebrand factor and coagulation factor VIII genes: a cross-sectional study in Croatian adult patients diagnosed with von Willebrand disease. *Croat Med J.* 2022; 63(2): 166-175. doi:10.3325/cmj.2022.63.166
41. Alzahrani FM, Aldossary N, Hassan FM. Phenotypic and genotypic characterization of von Willebrand factor gene (Exon 18 and 20) in Saudi healthy individuals. *Med Arch.* 2020; 74(5): 337-341. doi:10.5455/medarh.2020.74.337-341.
42. Fels S, Boeckelmann D, Glonnegger H, Büchsel M, Zieger B. Novel likely pathogenic variant in the A3 domain of von Willebrand factor leading to a collagen-binding defect. *Hamostaseologie.* 2023; 43(2): 122-125. doi:10.1055/a-1701-2181.
43. Kandemir Alibakan Ö, Demirel N, Nizam N, Eren R. An unconventional presentation of multiple myeloma:

- Bazex syndrome. *Turk J Hematol.* 2020; 37(4): 294-296. doi:10.4274/tjh.galenos.2020.2020.0308.
44. Baz B, Abouelhoda M, Owaidah T, Dasouki M, Monies D, Al Tassan N. Molecular classification of blood and bleeding disorder genes. *NPJ Genom Med.* 2021; 6(1): 62. doi:10.1038/s41525-021-00228-2.
45. Shim YJ, Park SY, Jung N, Kim HS, Ha J-S, Jang J-H. A case of inherited type 1 and type 2A von Willebrand disease confirmed by diagnostic exome sequencing. *Pediatr Blood Cancer.* 2018; 65(10): e27279. doi:10.1002/pbc.27279.
46. Borràs N, Orriols G, Batlle J, Pérez-Rodríguez A, Fidalgo T, Martinho P *et al.* Unraveling the effect of silent, intronic and missense mutations on VWF splicing: contribution of next generation sequencing in the study of mRNA. *Haematologica.* 2019; 104(3): 587–598. doi:10.3324/haematol.2018.203166.
47. Goodeve A, James P. Von Willebrand Disease. Seattle (WA): GeneReviews; 2009 Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK7014/>
48. Fogarty H, Doherty D, O'Donnell JS. New developments in von Willebrand disease. *Br J Haematol.* 2020; 191(3): 329–339. doi:10.1111/bjh.16681.
49. Hancock JM, Escobar MA. An evaluation of von Willebrand factor (recombinant) therapy for adult patients living with severe type 3 von Willebrand disease. *Expert Rev Hematol.* 2023; 16(3): 157–161. doi:10.1080/17474086.2023.2184339
50. Laffan M, Sathar J, Johnsen JM. von Willebrand disease: Diagnosis and treatment, treatment of women, and genomic approach to diagnosis. *Haemophilia.* 2021; 27 (3): 66–74. doi:10.1111/hae.14050



Metodología

Estrategias para llevar a cabo una revisión sistemática rápida

*Strategies for conducting a rapid systematic review*Víctor Manuel Mendoza-Núñez,¹ Martha A. Sánchez-Rodríguez,¹ Beatriz Isabel García-Martínez,¹ y Lizett Castrejón-Delgado¹¹ Integrantes de la Red Académica Asesora de Revisiones Sistemáticas de la FES Zaragoza, UNAM

INTRODUCCIÓN

El concepto de **Revisiones Sistemáticas** (RS) surge desde 1933, no obstante, fue hasta 1974 cuando **Archibald Cochrane** le dio un gran impulso, ubicándola como la herramienta fundamental para la medicina basada en la evidencia. En este sentido, en 1976 se publicó la primera revisión sistemática.^{1,2} Como consecuencia del desarrollo de dicha propuesta metodológica, en octubre de 1992 fue creado el **Centro Cochrane de Oxford**, posteriormente en 1993 se fundó la **Colaboración Cochrane** como una red internacional sin fines de lucro, con el objetivo de llevar a cabo RS estandarizadas para producir evidencia científica fiable y accesible, para la toma de decisiones en el ámbito de la salud, en dicha colaboración participan investigadores de más de 190 países.^{2,3}

Por otro lado, el meta-análisis (MA) fue propuesto por Glass (1976), quien lo definió como “análisis de análisis”, “análisis estadístico de una gran colección de resultados” y “análisis de estudios individuales con el propósito de integrar los hallazgos de todos”.⁴ El desarrollo metodológico del MA, ha permitido su aplicación en diferentes disciplinas no solamente del área de la salud, ya que permite: (i) un análisis de muestras más representativas y, por lo tanto, incrementa la validez externa, (ii) mayor fuerza de asociación entre variables, (iii) más precisión de los efectos, (iv) identificación de inconsistencias de los resultados, y (v) heterogeneidad de los estudios.⁵ Es importante resaltar que los MA constituyen el análisis cuantitativo de las RS, de por lo menos dos estudios que sean homogéneos en cuanto a métodos y unidades de medición, con un rigor metodológico confiable, por lo que no siempre es posible que se lleven a cabo, debido

a la heterogeneidad de los diseños, sesgos metodológicos, métodos y unidades de medición. Por tal motivo, las RS se reportan con o sin MA, pero no es permisible reportar un MA sin una RS.

Actualmente, las RS son definidas como investigaciones científicas en las cuales la unidad de análisis son los estudios originales primarios.⁶ Las RS son reconocidas como una herramienta metodológica esencial para sintetizar la información científica disponible de estudios individuales, además de identificar inconsistencias de resultados y heterogeneidad de los diseños, características de las intervenciones, variables, instrumentos de medición e identificar áreas de incertidumbre donde sea necesario realizar investigación.⁶

En este marco, las publicaciones sobre RS eran muy heterogéneas en los primeros años después de 1989, ya que no existían lineamientos que explicitaran del rigor metodológico para garantizar fiabilidad (reproducibilidad), por tal motivo en 1993 fue publicado el **Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions**, que fue el primer intento en sistematizar este tipo de revisiones. Posteriormente, en 2009 fue propuesta la declaración PRISMA (**Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analysis**), con el propósito de que los investigadores interesados en la realización de RS y MA aplicaran lineamientos metodológicos rigurosos y homogéneos.⁷ Recientemente el grupo de trabajo de PRISMA llevó a cabo una actualización de la declaración PRISMA-2009 a la versión PRISMA-2020, que es la que actualmente se recomienda.⁸

Correspondencia: Víctor Manuel Mendoza-Núñez

E.mail: mendovic@unam.mx

Artículo recibido: 1 de octubre de 2023

Artículo aceptado: 31 de octubre de 2023

Mendoza-Núñez, VM, Sánchez-Rodríguez MA, García-Martínez BI y Castrejón-Delgado L. Estrategias para llevar a cabo una revisión sistemática rápida. *CyRS*. 2023; 5(2): 90-110
<https://doi.org/10.22201/fesz.26831422e.2023.5.2.8>

Como ha sido señalado, la metodología de RS no se limita al ámbito de la salud, ya que en la actualidad existen un número considerable de estudios publicados en las Ciencias Sociales, Ingeniería, Ciencias Ambientales, Ecología, Biología Evolutiva, entre otras.

Es importante señalar que además de la Revisión Sistemática “convencional” con y sin MA, se pueden llevar a cabo otros tipos de RS, tales como, Revisiones Sistemáticas Vivas (*Living Systematic Reviews*), Revisiones Sistemáticas y Meta-análisis en Red (*Network meta-analysis*), Revisión de Revisiones Sistemáticas (*Umbrella Reviews*) y Revisiones Sistemáticas Rápidas (*Rapid Reviews*), entre otras.⁹⁻¹⁴ Al respecto, las Revisiones Sistemáticas Rápidas (RS-RA) son una de las modalidades que se lleva a cabo con mayor frecuencia, debido a su practicidad, de ahí que en 2015 la Colaboración Cochrane fundó un grupo de trabajo de Revisiones Sistemáticas Rápidas.¹²

En este contexto, el objetivo del presente artículo es presentar una estrategia metodológica para llevar a cabo una RS-RA acorde con los lineamientos de PRISMA-2020.

CARACTERÍSTICAS DE LAS REVISIONES SISTEMÁTICAS RÁPIDAS

Las RS-RA tienen el mismo objetivo que las RS “convencionales”, respecto a la obtención de una síntesis del conocimiento científico con una metodología transparente, por lo que también se apegan a los lineamientos establecidos por PRISMA-2020. En este sentido, las diferencias más importantes son las relativas al tiempo para su elaboración, como consecuencia de las estrategias que les permiten simplificar y precisar la búsqueda y análisis de la evidencia científica (identificada y seleccionada), para la síntesis del conocimiento (Cuadro 1).^{12,15} Los procesos que permiten la simplificación de las revisiones sistemáticas son conocidos como “atajos” o “estrategias

Cuadro 1. Diferencias metodológicas entre las Revisiones Sistemáticas “Convencionales” y “Rápidas”^{*,*}

| Característica | Revisiones Sistemáticas “Convencionales” | Revisiones Sistemáticas “Rápidas” |
|--|--|---|
| Tiempo para su realización | 1 a 3 años | 1 a 6 meses |
| Lineamientos metodológicos | PRISMA-2020 | PRISMA-2020 |
| Pregunta de investigación | Debe incluirse (PICO y sus variantes) | Debe incluirse (PICO y sus variantes) |
| Registro previo de protocolo en una plataforma | Obligatorio | Recomendable |
| Número de plataforma científicas* | Más de 4 plataformas | Mínimo 3 plataformas |
| Periodo de tiempo de artículos publicados | No debe limitarse (abierto) | Puede limitarse (de manera justificada) |
| Estrategia de búsqueda | Exhaustiva (debe explicitarse) | Estratégica (debe explicitarse) |
| Idioma | No debe limitarse | Puede limitarse |
| Selección de estudios y extracción de datos (investigadores) | Dos de manera ciega en todas las etapas | Uno o dos revisores con un verificador |
| Análisis de sesgo | Debe realizarse | Debe realizarse |
| Evaluación de la calidad de la evidencia (GRADE) | Debe llevarse a cabo | Recomendable |
| Síntesis cualitativa (cuadro de revisión sistemática) | Debe incluirse | Debe incluirse |
| Síntesis cuantitativa (meta-análisis) | Cuando sea posible | Cuando sea posible |

***Se recomienda la consulta de las siguientes plataformas internacionales en el siguiente orden: (i) PubMed; (ii) Web Of Science; (iii) Scopus; (iv) CENTRAL Cochrane; (v) EPISTEMONIKOS; (vi) SciELO; (vii) LILACS; (viii) Literatura gris (incluyendo tesis de grado).**



metodológicas”, de lo cual se ha señalado que las diferencias en cuanto a la precisión de la evidencia entre ambas modalidades son mínimas.¹²

ESTRATEGIA PARA ELABORAR UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA RÁPIDA

Como ha sido señalado, la diferencia fundamental entre las RS-RA y las RS “convencionales” son las estrategias metodológicas o “atajos” que permiten disminuir significativamente el tiempo de su elaboración. En este sentido, la estrategia propuesta por la **Red Académica Asesora de Revisiones Sistemáticas de la FES Zaragoza, UNAM (RAARS)**, para la elaboración de una RS-RA confiable apegada a los lineamientos de PRISMA-2020 incluye las siguientes etapas (Figura 1):

Consultar revisiones narrativas actualizadas sobre el tema

Las revisiones narrativas también son denominadas como “Estado del Arte del Conocimiento”, ya que brindan una visión general y temporal del estado actual del conocimiento sobre un fenómeno, y sugieren direcciones para futuras investigaciones. Este tipo de artículos está organizado respecto a la evolución de la comprensión del fenómeno a lo largo del tiempo, estableciendo “aquí es donde estamos ahora” “así llegamos hasta aquí” y “esta es la dirección para el futuro”.¹⁶⁻¹⁸

Las revisiones narrativas son el tipo de publicaciones más consultadas por estudiantes, profesores e investigadores, ya que incluyen la síntesis del conocimiento de una revisión amplia y actualizada sobre un tópico específico, elaborada por un experto en la temática, generalmente por invitación del editor de la revista, aunque también es sometido a “revisión por pares” antes de su publicación. El formato (estructura) de este tipo de artículos es libre, aunque la mayoría incluye figuras ilustrativas y un cuadro sintético de las principales evidencias de los artículos consultados.

El propósito de este tipo de artículos es actualizar al lector sobre los avances de un tópico específico, ya que le permite conocer el desarrollo del conocimiento e identificar los vacíos y perspectivas para futuras investigaciones. En este sentido, se debe tener el conocimiento suficiente y actualizado del tema antes de proponer la elaboración RS-RA. Por tal motivo, como primer paso

de la estrategia para elaborar una RS-RA, se recomienda consultar una o dos revisiones narrativas actualizadas publicadas en revistas internacionales con factor de impacto, para conocer la pertinencia de una RS-RA y proponer una pregunta de investigación, sobre todo hay que considerar el número de estudios publicados sobre el tema, ya que, si el tema es emergente y el número de artículos publicados es muy escaso, no se justifica llevar a cabo una RS-RA.

Proponer una pregunta tentativa de investigación

Después de consultar los artículos de revisión narrativa para tener un conocimiento suficiente y actualizado sobre la temática, se debe proponer una pregunta tentativa de investigación para la RS, y así poder llevar a cabo una búsqueda exhaustiva de las revisiones sistemáticas que más se apeguen a la pregunta de investigación propuesta. En este sentido, se debe ser flexible para llevar a cabo la búsqueda amplia, con el propósito de adecuar el enfoque de la RS-RA de ser necesario, considerando la originalidad y aporte del estudio que se llevará a cabo.

Buscar y analizar revisiones sistemáticas publicadas

Después de elaborar la pregunta tentativa de investigación, hay que precisar las palabras clave “eje” o “fundamentales” y utilizar los operadores booleanos “AND”, “OR” y “NOT”, para llevar a cabo una búsqueda de las RS publicadas en las siguientes plataformas científicas: *PubMed*, *Web Of Science*, *Scopus* y *EPISTEMONIKOS*.

Ejemplo:

Pregunta de investigación “Efecto del entrenamiento de Tai Chi sobre las funciones cognitivas en adultos mayores”

P: Adultos mayores

I: Entrenamiento de Tai Chi

C: Sedentarismo

O: Funciones cognitivas

Las palabras clave “eje” o “fundamentales” serían “*Tai Chi*” AND “*cognitive functions*”

Con estas palabras encontramos el siguiente número de revisiones sistemáticas hasta el 27 de septiembre de 2023.

(i) *PubMed* n= 5

(ii) *Web Of Science* n = 0

(iii) *Scopus* n= 35

(iv) *EPISTEMONIKOS* n= 39

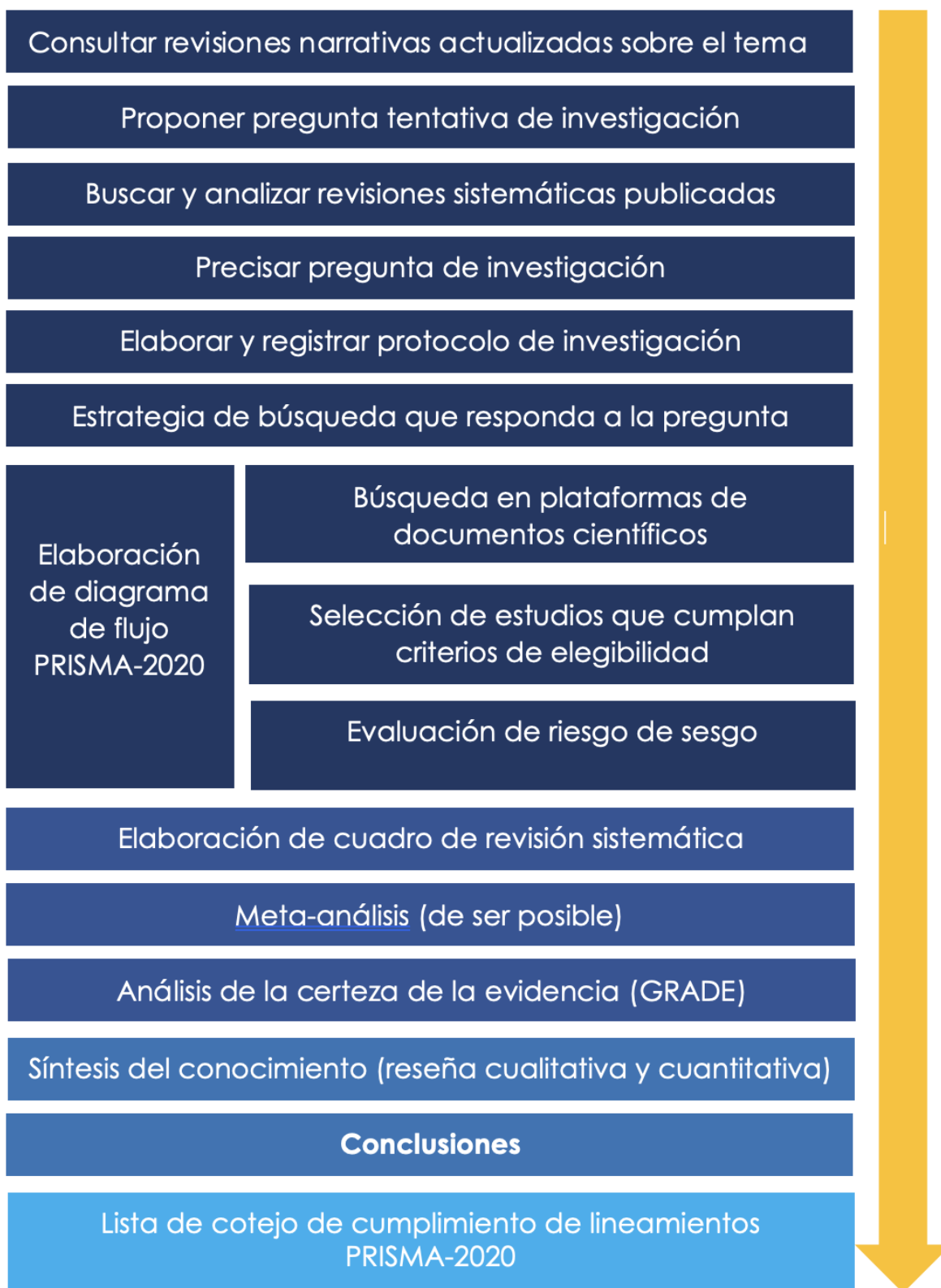


Figura 1. Estrategia para la elaboración de una Revisión Sistemática Rápida



Hay que revisar los títulos y resúmenes de los estudios encontrados, para seleccionar los que más se apeguen a la RS que se pretende llevar a cabo y posteriormente obtener los artículos de texto completo seleccionados, para precisar la pregunta de investigación.

Precisar pregunta de investigación

Después de seleccionar los artículos de RS de texto completo, hay que precisar la pregunta de investigación acorde con el objetivo de la revisión que se pretende realizar (Cuadro 2).¹⁹⁻²⁵

Ejemplo:

Pregunta de investigación: "Efecto del entrenamiento de Tai Chi sobre las funciones cognitivas en adultos mayores SANOS"

P: Adultos mayores SANOS

I: Entrenamiento de Tai Chi

C: Sedentarismo

O: Funciones cognitivas

Utilizando como "palabras clave eje o fundamentales" "*Tai Chi*" AND "*cognitive functions*" el número de estudios primarios encontrados hasta el 27 de septiembre de 2023 en *PubMed* fue.

(i) *PubMed* n= 9 (filtro *Clinical Trial*)

Considerando que el número de estudios es muy reducido, hay que ampliar la búsqueda incluyendo algún sinónimo con el operador booleano "OR":

"Tai Chi" AND "*cognitive functions*" OR "*cognitive impairment*"

(i) *PubMed* n=3, 976 (filtro *Clinical Trial*)

Ahora el número de artículos es excesivo, por lo que hay que limitar con el operador booleano "AND" especificando la edad de la población:

"Tai Chi" AND "*cognitive functions*" OR "*cognitive impairment*" AND "*older people*"

(i) *PubMed* n= 189 (filtro *Clinical Trial*)

Con esta estrategia podemos continuar la búsqueda en las siguientes plataformas "*Web Of Science*", "*Scopus*", "*EPISTEMONIKOS*", "*SciELO*" y "*LILACS*"

Elaborar y registrar protocolo de investigación

Después de precisar la pregunta de investigación debemos elaborar el protocolo de investigación y registrarlo, para tal efecto es necesario revisar los lineamientos, guías y ejemplos de los protocolos publicados en la plataforma seleccionada. En este sentido, en nuestro medio las plataformas en las que se realiza con mayor frecuencia dicho registro son INPLASY y PROSPERO.²⁶

Estrategia de búsqueda que responda a la pregunta de investigación

Como ha sido señalado, un elemento metodológico que caracteriza a las RS-RA son las "estrategias o atajos" que permitan obtener los estudios que cumplan inicialmente los criterios de inclusión, para posteriormente seleccionar los que se ajustan a los criterios de elegibilidad, para la RS y de ser posible el MA.

La estrategia considera los siguientes pasos:

(i) Identificar las palabras clave "eje" o "fundamentales" en inglés. Estas palabras clave son aquellas que necesariamente deben estar incluidas en los estudios que podrían ser seleccionados, tal como se mostró en el ejemplo anterior. Debemos utilizar los operadores booleanos "AND" que nos permite limitar o cerrar la búsqueda, "OR" que amplía la búsqueda con sinónimos y "NOT" que excluye los estudios no deseados.

(ii) Establecer los filtros que serán incluidos en la búsqueda en las plataformas de documentos científicos, tales como, tipo de artículo, idioma, edad, estado de salud, años de publicación (cuando sea pertinente). Es importante señalar que la mayoría de las plataformas incluyen casi todos los filtros antes señalados, aunque también podemos incluir el operador booleano "NOT". Otras opciones son el uso de "[TI]" para precisar que deben estar incluidas en el título o "[TIAB]" para que solo se seleccionen artículos que incluyan las palabras clave en el título o resumen.^{27,28}

Búsqueda en plataformas de documentos científicos

Se deben consultar por lo menos 3 plataformas científicas con reconocimiento internacional, además de fuentes de literatura gris. En este sentido, se recomienda el siguiente orden de consulta: (i) *PubMed*; (ii) *Web Of Science*; (iii) *Scopus*; (iv) *ScienceDirect* (v) *CENTRAL*

Cuadro 2. Tipos de Revisiones Sistemáticas Rápidas acorde con el objetivo de la investigación

| Tipo | Objetivo | Acrónimo | Ejemplo |
|-----------------------------------|--|---|---|
| Etiología (factores de riesgo) | Determinar la asociación entre la exposición a factores de riesgo con problemas de salud específicos | PECO [Población, Exposición, Comparación (no exposición), Outcome (desenlace o resultado)] | Relación de la actividad física con el deterioro cognitivo vascular. ¹⁹ P: Adultos mayores E: Ejercicio físico C: Sedentarismo O: Deterioro cognitivo vascular |
| Prevalencia e incidencia | Determinar la prevalencia o incidencia de un problema de salud específico | PEC [Población, Enfermedad (estado de salud), Contexto] | Prevalencia de caries dental en adolescentes europeos. ²⁰ P: Adolescentes E: Caries dental C: Europa |
| Precisión de pruebas diagnósticas | Determinar la confiabilidad diagnóstica de una prueba respecto al estándar de oro en términos de su sensibilidad y especificidad | PICO [Población, Intervención (Prueba diagnóstica de estudio), Comparación (Referencia, estándar de oro), Outcome (Sensibilidad, especificidad, valores predictivos)] | Confiabilidad diagnóstica de monitores de sueño portátiles respecto a la polisomnografía para el diagnóstico de apnea obstructiva del sueño en pacientes pediátricos. ²¹ P: Pacientes pediátricos I: Monitores de sueño portátiles C: Polisomnografía O: Sensibilidad, especificidad y valores predictivos de las pruebas diagnósticas |
| Tratamiento o intervención | Evaluar la efectividad de un tratamiento o intervención sobre un problema de salud específico. | PICO [Población, Intervención (tratamiento), Comparación, Outcome (resultado)] | Efectos del Omega-3 como adyuvante en el tratamiento de la enfermedad periodontal en adultos. ²² P: Adultos con enfermedad periodontal I: Tratamiento Omega-3 (adyuvante) C: Placebo O: Índice de enfermedad periodontal |



Cuadro 2. Tipos de Revisiones Sistemáticas Rápidas acorde con el objetivo de la investigación

| Tipo | Objetivo | Acrónimo | Ejemplo |
|---------------------------|--|--|--|
| Pronóstico | Determinar el pronóstico de una afección, se utiliza el vínculo entre factores de pronóstico específicos y un resultado. | PECO [Población, Exposición, Comparación, <i>Outcome</i> (resultado)] | Relación entre el índice de triglicéridos-glucosa con la insuficiencia cardíaca. ²³ P: Adultos E: Índice triglicéridos-glucosa alto C: Índice triglicéridos-glucosa bajo O: Insuficiencia cardíaca |
| Evaluaciones económicas | Determinar el costo-efectividad o beneficio de un enfoque o estrategia de tratamiento particular, en un contexto específico. | PICOC [Población, Intervención (o Exposición), Comparador, <i>Outcome</i> (resultado), Contexto] | Consecuencias multifacéticas y los costos económicos de los problemas de ansiedad infantil. ²⁴ P: Población infantil E: Ansiedad C: Sin ansiedad O: Costos C: Diferentes países de Europa y USA. |
| Investigación cualitativa | Investigar la experiencia o fenómeno de interés y el significado de un fenómeno particular. | PEOC [Población, Experiencia (fenómeno de interés), <i>Outcome</i> (significado), Contexto] | Barreras auto-reportadas para el autocuidado de mujeres con diabetes gestacional. ²⁵ P: Mujeres con diabetes gestacional E: Barreras para el autocuidado O: Significado C: Proceso del autocuidado |

Cochrane; (vi) *EPISTEMONIKOS*; (vii) *SciELO*; (viii) *LILACS*; (ix) Literatura gris (incluyendo tesis de grado).²⁹

Como ha sido señalado, debemos iniciar la búsqueda con las palabras clave “eje” y filtros en *PubMed*, si el número de artículos con las palabras “eje” es suficiente (más de 100 y menos de 1000), podemos continuar la búsqueda en las demás plataformas e iniciar con la construcción de una base de datos en Excel. Asimismo, si el número de artículos identificados es superior a “1000”, debemos revisar la pertinencia de las palabras clave “eje” y los filtros, así como las estrategias del refinamiento de búsqueda. Por otro lado, si el número de estudios encontrados es menor de “100”, se deben incluir sinónimos de las palabras clave “eje” con el operador booleano “OR” para incrementar la posibilidad de artículos encontrados.

Construcción de la base de datos en Excel de los artículos encontrados

Un punto clave en cualquier RS es la recuperación de la información. Una forma de asegurar que la tenemos completa es obtener el listado de referencias resultado de la búsqueda en una base de datos en *Excel*. Esta posibilidad se encuentra en prácticamente todas las plataformas científicas que se han señalado, excepto *CENTRAL Cochrane*, *EPISTEMONIKOS* y la literatura gris. La forma de recuperación del listado de referencias en Excel fue descrita previamente y brevemente se refirió como reunir todos los resultados en un solo archivo,^{27,30} ahora detallaremos cómo se logra.

Una limitante para conformar una sola base de datos con los listados de las diferentes plataformas es que están organizadas de diferente manera. Por ejemplo, *PubMed* tiene una columna que contiene la cita con el nombre de la revista, año, volumen, número y páginas siguiendo los criterios de Vancouver; pero otras plataformas como *Web Of Science* y *Scopus* tienen estos datos en columnas separadas y no siguen estos criterios en la escritura de la cita. Esto dificulta poder unir la información. Aquí daremos una forma sencilla para poder hacerlo, aunque se requiere un manejo básico del Excel.

Como el listado de referencias en *PubMed* sigue los criterios de Vancouver, la utilizaremos como punto de partida para conformar “la gran base de datos”. Todos los listados contienen información que no es relevante para la RS, por lo cual es preferible eliminarla. De ahí

que se incluirá la información de: (i) título, (ii) autores, (iii) cita, (iv) año de publicación, y (v) doi o URL; el resto de las columnas deberá eliminarse (Figura 2A). Al final agregar una columna para el nombre de la base de datos a la cual pertenece la cita (Figura 2B).

En el caso de que la cita esté separada en diferentes columnas, deberá completarse con los datos del año, volumen, número y páginas en la columna del título de la revista (*Source title*), respetando la escritura estilo Vancouver (Figura 3). Una vez construida la columna de cita, eliminar las columnas innecesarias, ordenar las columnas como están en *PubMed* (Figura 4). Repetir lo mismo con los diferentes listados de referencias, solo fijarse que columnas se deben eliminar, y organizar de acuerdo como se encuentra *PubMed*.

Finalmente, para construir la “gran base de referencias”, pegar los listados agregándolos consecutivamente al final de la base de datos de *PubMed* (Figura 5). Esta gran base puede estar como una hoja en un libro de Excel o ser un archivo independiente.

Selección de estudios que cumplan criterios de elegibilidad

Después de construir la base de datos en Excel, se deben seguir las siguientes estrategias para seleccionar los artículos que cumplan con criterios de elegibilidad, esta identificación de estudios se registra en el diagrama de flujo PRISMA (Figura 6).

- (i) Eliminar los artículos duplicados.
- (ii) Revisar títulos y resúmenes, y marcar con rojo los estudios que no cumplan con los criterios, para excluirlas.
- (iii) Los estudios que cumplan los criterios de inclusión, después de la revisión de los títulos y resúmenes, deberán ser localizados y recuperados para ser revisados de texto completo. Al respecto, se deberán seleccionar los que cumplan los criterios de elegibilidad considerando los indicadores o variables implicadas en la pregunta de investigación, para la RS y de ser posible el MA.

Elaboración de diagrama de flujo PRISMA-2020

El primer resultado que se debe reportar de una RS-RA es el diagrama de flujo de PRISMA (Figura 6). En



D2 Menopause. 2021 Jan 15;28(4):369-383. doi: 10.1097/GME.0000000000001724.

| | A | B | C | D | E | F | G | H | I | J | K | L | M |
|----|----------|----------------|----------------|----------------|--------------|---------------|------------------|-------------|------------|-------------|-------------------------------|---|---|
| 1 | PMID | Title | Authors | Citation | First Author | Journal/Book | Publication Year | Create Date | PMCID | NIHMS ID | DOI | | |
| 2 | 33470755 | The short-term | Schmidt PJ, W | Menopause. 2 | Schmidt PJ | Menopause | 2021 | 20/01/2021 | | | 10.1097/GME.0000000000001724 | | |
| 3 | 32852460 | Blood pressure | Palma F, Font | Menopause. 2 | Palma F | Menopause | 2020 | 28/08/2020 | | | 10.1097/GME.0000000000001626 | | |
| 4 | 31567873 | Retrospective | Wang Y, Hern | Menopause. 2 | Wang Y | Menopause | 2020 | 01/10/2019 | PMC7100617 | NIHMS153514 | 10.1097/GME.0000000000001418 | | |
| 5 | 30889096 | Safety and fe | Schneider LS, | Menopause. 2 | Schneider LS | Menopause | 2019 | 20/03/2019 | PMC6663614 | NIHMS15214 | 10.1097/GME.0000000000001325 | | |
| 6 | 31421395 | Daidzein and | Nayeem F, Ch | Nutr Res. 201 | Nayeem F | Nutr Res | 2019 | 18/08/2019 | PMC6823144 | NIHMS15375 | 10.1016/j.nutres.2019.06.007 | | |
| 7 | 31142156 | Acupuncture | Palma F, Font | Gynecol Endo | Palma F | Gynecol Endo | 2019 | | | | 10.1080/09513590.2019.1621835 | | |
| 8 | 31307913 | Effectiveness | Braxas H, Rafi | Can J Diabete | Braxas H | Can J Diabete | 2019 | | | | 10.1016/j.jcjd.2019.04.007 | | |
| 9 | 29315133 | Vaginal health | Caruso S, Ciar | Menopause. 2 | Caruso S | Menopause | 2018 | | | | 10.1097/GME.0000000000001061 | | |
| 10 | 29214925 | Combined exc | Costa JG, Giol | Nutr Health. 2 | Costa JG | Nutr Health | 2017 | | | | 10.1177/0260106017727359 | | |

Eliminar las columnas
A, E, F, H, I, J

A

| | A | B | C | D | E | F | G |
|----|----------------|----------------|----------------|------------------|--------------------------|----------|-------|
| 1 | Title | Authors | Citation | Publication Year | DOI | Database | |
| 2 | The short-term | Schmidt PJ, W | Menopause. 2 | 2021 | 10.1097/GME | PubMed | |
| 3 | Blood pressure | Palma F, Font | Menopause. 2 | 2020 | 10.1097/GME | PubMed | |
| 4 | Retrospective | Wang Y, Hern | Menopause. 2 | 2020 | 10.1097/GME | PubMed | |
| 5 | Safety and fe | Schneider LS, | Menopause. 2 | 2019 | 10.1097/GME | PubMed | |
| 6 | Daidzein and | Nayeem F, Ch | Nutr Res. 201 | 2019 | 10.1016/j.nut | PubMed | |
| 7 | Acupuncture | Palma F, Font | Gynecol Endo | 2019 | 10.1080/0951 | PubMed | |
| 8 | Effectiveness | Braxas H, Rafi | Can J Diabete | 2019 | 10.1016/j.jcjd | PubMed | |
| 9 | Vaginal health | Caruso S, Ciar | Menopause. 2 | 2018 | 10.1097/GME | PubMed | 01061 |
| 10 | Combined exc | Costa JG, Giol | Nutr Health. 2 | 2017 | 10.1177/0260106017727359 | | |

B

Figura 2. Construcción de la base de datos de resultados de una búsqueda tomando como base Pubmed. A. Las columnas A,E,F,H,I,J no son necesarias. B. Agregar al final una columna para incluir la base de datos fuente de la cita.

D2 Climacteric. 2016; 19(1): 77-84

| | A | B | C | D | E | F | G | H | I |
|----|------------------|----------------|------|----------------|--------|-------|------------|----------|--------|
| 1 | Authors | Title | Year | Source title | Volume | Issue | Page start | Page end | Source |
| 2 | Aparecida Sar | Effects of ear | 2016 | Climacteric. 2 | 19 | 1 | 77 | 84 | Scopus |
| 3 | Gambacciani, | Management | 2014 | Panminerva M | 56 | 2 | 115 | 131 | Scopus |
| 4 | Al-Nakkash, L | Genistein and | 2014 | Climacteric | 17 | 2 | 136 | 147 | Scopus |
| 5 | Turner, R.T., I | Genistein adm | 2013 | Menopause | 20 | 6 | 677 | 686 | Scopus |
| 6 | Hellström, A.- | The pollen ext | 2012 | Menopause | 19 | 7 | 825 | 829 | Scopus |
| 7 | Yoneda, T., U | S-equol and th | 2011 | Menopause | 18 | 7 | 814 | 820 | Scopus |
| 8 | Kelly, L.A., O'L | Genistein alte | 2010 | Thrombosis a | 104 | 6 | | | |
| 9 | Luo, Y.-L., Wa | Actions of ger | 2009 | Hepatobiliary | 8 | | | | |
| 10 | Radenahmad, | Young coconu | 2009 | Histology and | 24 | 6 | | | |

Eliminar las
columnas E, F, G, H

Figura 3. Construcción de la cita en las bases de datos que tengan la formación por separado. En la columna Source title anexar el año (C), volumen (E), número (F), páginas (G,H). Después eliminarlas porque ya no son necesarias.

1. Insertar una columna antes de A

| | A | B | C | D | E | |
|----|-----------------------------|----------------|------|----------------|--------------|--------|
| 1 | Authors | Title | Year | Source title | Source | |
| 2 | Aparecida Sar | Effects of ear | 2016 | Climacteric. 2 | Scopus | |
| 3 | Gambacciani, Management | | 2014 | Panminerva M | Scopus | |
| 4 | Al-Nakkash, L Genistein and | | 2014 | Climacteric. 2 | Scopus | |
| 5 | Turri | Insertar | ? | Menopause. 2 | Scopus | |
| 6 | Hell | | | Menopause. 2 | Scopus | |
| 7 | Yon | | | Menopause. 2 | Scopus | |
| 8 | Kell | | | Thrombosis ai | Scopus | |
| 9 | Luo | | | Hepatobiliary | Scopus | |
| 10 | Rad | | | Histology and | Scopus | |
| 11 | Gall | | | Menopause. 2 | Scopus | |
| 12 | Qia | | | Gender Medic | Scopus | |
| 13 | Rac | | | Climacteric. 2 | Scopus | |
| 14 | Vera, R., Jimé | Genistein rest | | 2007 | Menopause. 2 | Scopus |

2. Mover la columna Title a A y pasar la referencia (Source title) a C

| | A | B | C | D | E | F |
|----|----------------|----------------------------------|---|------|----------------|--------|
| 1 | Title | Authors | | Year | Source title | Source |
| 2 | Effects of ear | Aparecida Santos, M., Florer | | 2016 | Climacteric. 2 | Scopus |
| 3 | Management | Gambacciani, M., Levancini, | | 2014 | Panminerva M | Scopus |
| 4 | Genistein and | Al-Nakkash, L., Janjulia, T., P | | 2014 | Climacteric. 2 | Scopus |
| 5 | Genistein adn | Turner, R.T., Iwaniec, U.T., A | | 2013 | Menopause. 2 | Scopus |
| 6 | The pollen ex | Hellström, A.-C., Muntzing, J | | 2012 | Menopause. 2 | Scopus |
| 7 | S-equal and tl | Yoneda, T., Ueno, T., Uchiya | | 2011 | Menopause. 2 | Scopus |
| 8 | Genistein alte | Kelly, L.A., O'Leary, J.J., Seid | | 2010 | Thrombosis ai | Scopus |
| 9 | Actions of ger | Luo, Y.-L., Wang, Y.-L., Li, N. | | 2009 | Hepatobiliary | Scopus |
| 10 | Young cocon | Radenahmad, N., Saleh, F., S | | 2009 | Histology and | Scopus |
| 11 | 17B Estradiol | Galla, D., Battaglia, A., Mast | | 2008 | Menopause. 2 | Scopus |

3. Eliminar la columna E que quedó vacía.

| | A | B | C | D | E | F | G |
|----|-----------------------------|--------------------------------|----------------|------|--------------|--------------|--------|
| 1 | Title | Authors | Source title | Year | DOI | Link | Source |
| 2 | Effects of ear | Aparecida Sar | Climacteric. 2 | 2016 | 10.3109/1369 | https://www. | Scopus |
| 3 | Management | Gambacciani, Panminerva M | | 2014 | | https://www. | Scopus |
| 4 | Genistein and Al-Nakkash, L | Climacteric. 2 | | 2014 | 10.3109/1369 | https://www. | Scopus |
| 5 | Genistein adn | Turner, R.T., I Menopause. 2 | | 2013 | 10.1097/GME | https://www. | Scopus |
| 6 | The pollen ext | Hellström, A.- Menopause. 2 | | 2012 | 10.1097/gme | https://www. | Scopus |
| 7 | S-equal and tl | Yoneda, T., U Menopause. 2 | | 2011 | 10.1097/gme | https://www. | Scopus |
| 8 | Genistein alte | Kelly, L.A., O'L Thrombosis ai | | 2010 | 10.1160/TH1 | https://www. | Scopus |
| 9 | Actions of ger | Luo, Y.-L., Wa Hepatobiliary | | 2009 | | https://www. | Scopus |
| 10 | Young cocon | Radenahmad, Histology and | | 2009 | | https://www. | Scopus |

| | A | B | C | D | E | F | G |
|----|-----------------------------|--------------------------------|----------------|------|--------------|--------|--------------|
| 1 | Title | Authors | Source title | Year | DOI | Source | Link |
| 2 | Effects of ear | Aparecida Sar | Climacteric. 2 | 2016 | 10.3109/1369 | Scopus | https://www. |
| 3 | Management | Gambacciani, Panminerva M | | 2014 | | Scopus | https://www. |
| 4 | Genistein and Al-Nakkash, L | Climacteric. 2 | | 2014 | 10.3109/1369 | Scopus | https://www. |
| 5 | Genistein adn | Turner, R.T., I Menopause. 2 | | 2013 | 10.1097/GME | Scopus | https://www. |
| 6 | The pollen ext | Hellström, A.- Menopause. 2 | | 2012 | 10.1097/gme | Scopus | https://www. |
| 7 | S-equal and tl | Yoneda, T., U Menopause. 2 | | 2011 | 10.1097/gme | Scopus | https://www. |
| 8 | Genistein alte | Kelly, L.A., O'L Thrombosis ai | | 2010 | 10.1160/TH1 | Scopus | https://www. |
| 9 | Actions of ger | Luo, Y.-L., Wa Hepatobiliary | | 2009 | | Scopus | https://www. |
| 10 | Young cocon | Radenahmad, Histology and | | 2009 | | Scopus | https://www. |

4. Insertar una columna antes de F
5. Mover la columna Source (Base de datos) a F.

La base ya está en el orden de PubMed

Figura 4. Organizar las columnas como en PúdMed siguiendo los pasos señalados en el orden numérico

1. En la base de PubMed, moverse a la última fila

| | A | B | C | D | E | F |
|----|-----------------|--------------------|-----------------|------|--------------|--------|
| 45 | Dietary soy he | Teede HJ, Dal J | Clin Endocrinol | 2001 | 10.1210/jcem | PubMed |
| 46 | Reducing bioa | Berrino F, Bell | Cancer Epider | 2001 | | PubMed |
| 47 | The effects of | Kotsopoulos I | Climacteric. 2 | 2000 | 10.1080/1369 | PubMed |
| 48 | Dietary isoflav | Pino AM, Valli J | Clin Endocrinol | 2000 | 10.1210/jcem | PubMed |
| 49 | Phytoestrogen | Simons LA, vo Am J | Cardiol. | 2000 | 10.1016/s000 | PubMed |
| 50 | Clinical effect | Scambia G, M | Menopause. 2 | 2000 | 10.1097/0004 | PubMed |
| 51 | Dietary soy su | Albertazzi P, P | Obstet Gynecol | 1999 | 10.1016/s002 | PubMed |
| 52 | Randomized t | Baber RJ, Ten | Climacteric. 1 | 1999 | 10.3109/1369 | PubMed |
| 53 | Effect of soy j | Washburn S, E | Menopause. 1 | 1999 | | PubMed |
| 54 | Effects of diet | Dalais FS, Rice | Climacteric. 1 | 1998 | 10.3109/1369 | PubMed |
| 55 | A randomized | Chung TK, Yip | Maturitas. 19 | 1996 | 10.1016/0378 | PubMed |
| 56 | Dietary flour | Murkies AL, Lc | Maturitas. 19 | 1995 | 10.1016/0378 | PubMed |
| 57 | | | | | | |
| 58 | | | | | | |

2. Marcar los datos de la base de Scopus, sin los títulos.

| | A | B | C | D | E | F | G |
|----|-----------------------------|--------------------------------|----------------|------|--------------|--------|--------------|
| 1 | Title | Authors | Source title | Year | DOI | Source | Link |
| 2 | Effects of ear | Aparecida Sar | Climacteric. 2 | 2016 | 10.3109/1369 | Scopus | https://www. |
| 3 | Management | Gambacciani, Panminerva M | | 2014 | | Scopus | https://www. |
| 4 | Genistein and Al-Nakkash, L | Climacteric. 2 | | 2014 | 10.3109/1369 | Scopus | https://www. |
| 5 | Genistein adn | Turner, R.T., I Menopause. 2 | | 2013 | 10.1097/GME | Scopus | https://www. |
| 6 | The pollen ext | Hellström, A.- Menopause. 2 | | 2012 | 10.1097/gme | Scopus | https://www. |
| 7 | S-equal and tl | Yoneda, T., U Menopause. 2 | | 2011 | 10.1097/gme | Scopus | https://www. |
| 8 | Genistein alte | Kelly, L.A., O'L Thrombosis ai | | 2010 | 10.1160/TH1 | Scopus | https://www. |
| 9 | Actions of ger | Luo, Y.-L., Wa Hepatobiliary | | 2009 | | Scopus | https://www. |
| 10 | Young cocon | Radenahmad, Histology and | | 2009 | | Scopus | https://www. |

3. Copiar y pegar los datos al final de la base de PubMed.

| | A | B | C | D | E | F | G |
|-----|-----------------------------|--------------------------------|----------------|------|--------------|--------|--------------|
| 154 | Effects of diet | Dalais FS, Rice | Climacteric. 1 | 1998 | 10.3109/1369 | PubMed | |
| 155 | A randomized | Chung TK, Yip | Maturitas. 19 | 1996 | 10.1016/0378 | PubMed | |
| 156 | Dietary flour | Murkies AL, Lc | Maturitas. 19 | 1995 | 10.1016/0378 | PubMed | |
| 157 | Effects of ear | Aparecida Sar | Climacteric. 2 | 2016 | 10.3109/1369 | Scopus | https://www. |
| 158 | Management | Gambacciani, Panminerva M | | 2014 | | Scopus | https://www. |
| 159 | Genistein and Al-Nakkash, L | Climacteric. 2 | | 2014 | 10.3109/1369 | Scopus | https://www. |
| 160 | Genistein adn | Turner, R.T., I Menopause. 2 | | 2013 | 10.1097/GME | Scopus | https://www. |
| 161 | The pollen ext | Hellström, A.- Menopause. 2 | | 2012 | 10.1097/gme | Scopus | https://www. |
| 162 | S-equal and tl | Yoneda, T., U Menopause. 2 | | 2011 | 10.1097/gme | Scopus | https://www. |
| 163 | Genistein alte | Kelly, L.A., O'L Thrombosis ai | | 2010 | 10.1160/TH1 | Scopus | https://www. |

Repetir lo mismo con las diferentes bases

Figura 5. Construcción de la gran base de datos los resultados de la búsqueda. Seguir las indicaciones en el orden numérico señalado.

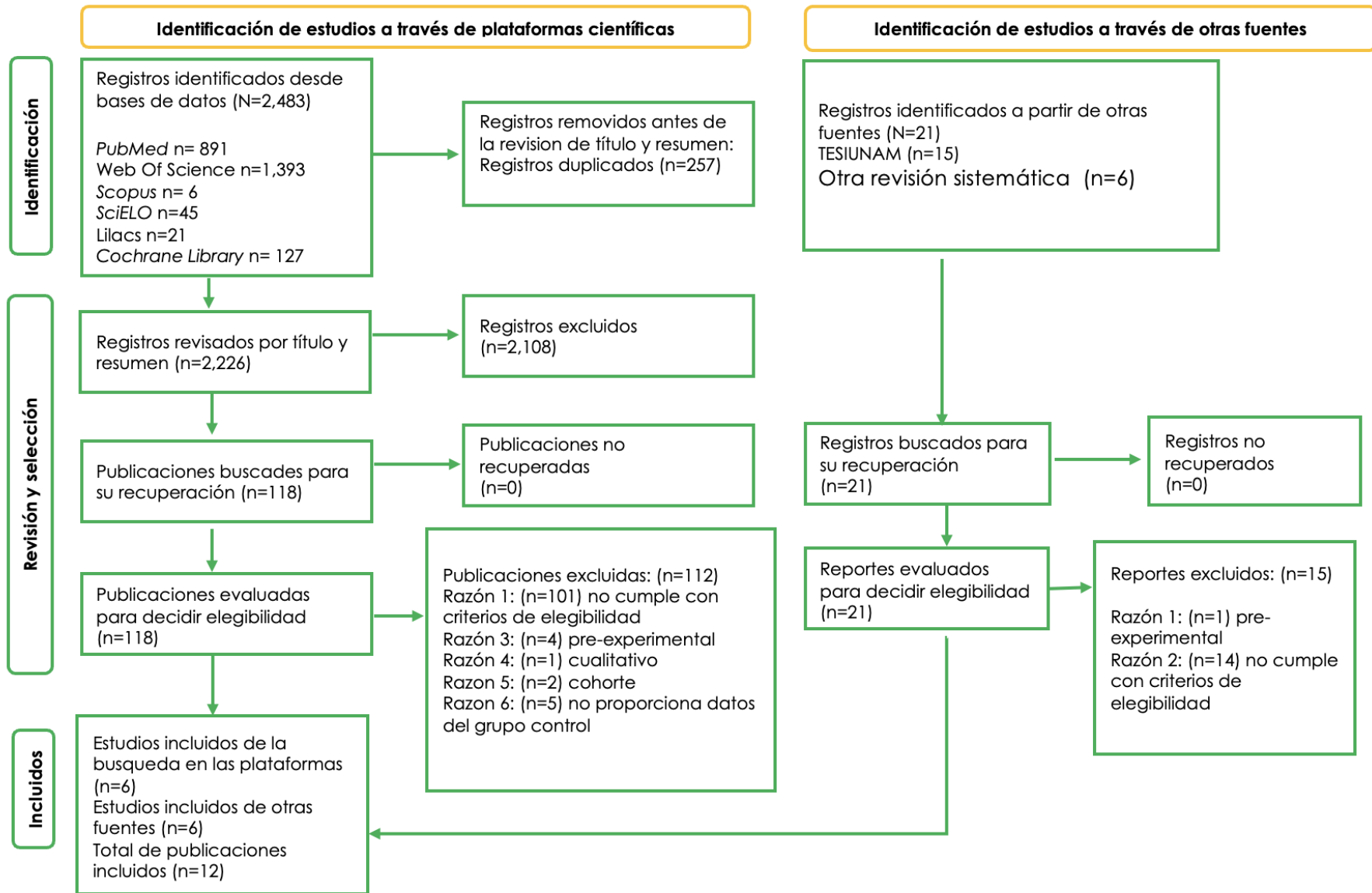


Figura 6. Diagrama de flujo PRISMA del proceso para la selección de los estudios que cumplieron los criterios de elegibilidad.

este sentido, es necesario presentar el número total de artículos encontrados “N”, especificando el número “n” de estudios encontrado en cada plataforma consultada (*PubMed*, *Web Of Science*, *Scopus*, etc.). Posteriormente se debe especificar el número “n” de artículos duplicados, después se presenta el número “n” de artículos excluidos vez revisados títulos y resumen para precisar el número “n” de artículos que cumplieron los criterios de inclusión, los cuáles se recuperarán y revisarán de texto completo, y de éstos, finalmente, seleccionar los estudios que cumplan los criterios de elegibilidad para la RS y de ser posible el MA. En el diagrama de flujo de PRISMA se presentan dos vías para la selección de los estudios que cumplan los criterios de elegibilidad, la principal es la que muestra los resultados de las plataformas científicas consultadas y la secundaria es la relativa a otras fuentes.

Respecto a los artículos obtenidos de otras fuentes, se debe considerar la literatura gris, la obtención de artículos analizados en otras revisiones sistemáticas con objetivos similares, estudios citados en las referencias de artículos que cumplieron los criterios de elegibilidad y que no fueron encontrados en las plataformas y los encontrados a través de una búsqueda directa en artículos relacionados en *PubMed* y *Google Académico*.

Evaluación del riesgo de sesgo

Un sesgo es un error sistemático, o desviación metodológica que disminuye la confiabilidad del resultado reportado. En este sentido, los sesgos pueden propiciar una subestimación o sobreestimación del dato reportado en los estudios observacionales y de intervención.

Existen diferentes instrumentos para evaluar los sesgos dependiendo del diseño de investigación (Cuadro 3).³¹⁻⁴⁰

El análisis de sesgo es el segundo apartado de los resultados que se debe incluir en una RS-RA, generalmente se presenta con figuras con colores de semáforo en el caso de los instrumentos para evaluar el riesgo de sesgo de ensayos clínicos aleatorizados (*RoB 2*), cuasi-experimentales (*ROBINS I*) y estudios preclínicos (*SYRCLE's tool*).^{31,34} También se reporta en un cuadro del concentrado de puntajes de los estudios evaluados (*PEDro*, *Newcastle-Ottawa Scale*, *JBIs tool*, *Murad's tool*).^{31,39,40}

Elaboración de cuadro de revisión sistemática

El cuadro de RS es la presentación de la síntesis del conocimiento de los estudios analizados, para llevar a cabo en análisis cualitativo de manera integral y diferenciada. En este sentido, se debe incluir en la primera columna el “autor año”, considerando el latinismo “*et al.*” (cuando la autoría sea de 3 o más autores), y en el caso de 2 autores se deben incluir los apellidos de los dos autores, seguida del año entre paréntesis y el número de la cita de la referencia correspondiente en superíndice. En la segunda columna se debe presentar el diseño de investigación, en el caso de que sean diferentes tipos de estudio. A partir de la tercera columna, se incluyen los datos indispensables de los componentes del acrónimo de la pregunta de investigación (PICO y sus variantes), tal como se muestra en el ejemplo del Cuadro 4, para poder reseñar el análisis integral y diferenciado de la síntesis del conocimiento.

En el análisis integral, se debe considerar como un solo estudio la totalidad de los artículos que cumplieron los criterios de elegibilidad, por lo que se tienen que presentar la sumatoria de las muestras “n” de cada una de las investigaciones, considerando sexo (o género), intervalos de edad, características de los grupos de estudio, tipos, tiempo y características de las intervenciones, parámetros de medición, instrumentos de medición y resultados. En este sentido, la presentación de los datos en el cuadro de revisión sistemática, debe ser ordenada, homogénea, congruente y correspondiente entre los datos de los grupos de estudio, tipo de intervención, parámetros e instrumentos de medición y resultados objetivos (numéricos), para poder llevar a cabo la reseña del análisis integral.

Meta-análisis (de ser posible)

Una vez que se tiene elaborado el cuadro de revisión sistemática se debe considerar la posibilidad de realizar una síntesis cuantitativa (meta-análisis), analizando los resultados de los artículos incluidos, de manera que los datos de al menos dos estudios se puedan combinar de forma apropiada. Para ello, las publicaciones deben tener características similares, tales como: diseño de estudio, participantes, intervención/exposición, dosis, grupo control, instrumentos de medición, etc. Es importante no combinar resultados que sean muy diferentes,


Cuadro 3. Instrumentos más utilizados para la evaluación del riesgo de sesgo para la elaboración de RS-RA.³¹⁻³⁸

| Diseño de estudio | Objetivo | Instrumento |
|---|--|--|
| Ensayo clínico aleatorizado | Evaluar el riesgo de sesgo en ensayos aleatorios | RoB 2 |
| Ensayo clínico aleatorizado en fisioterapia | Evaluar la calidad de los ensayos clínicos en revisiones sistemáticas en fisioterapia | Escala PEDro |
| Estudios no aleatorios – de intervenciones | Evaluar el riesgo de sesgo en los resultados de estudios no aleatorios que comparan los efectos sobre la salud de dos o más intervenciones | ROBINS-I |
| Estudios no aleatorios – de exposiciones | Evaluar el riesgo de sesgo en estudios epidemiológicos observacionales no aleatorios de exposición | ROBINS-E |
| Estudios observacionales | Evaluar riesgo de sesgo de estudios sobre factores de riesgo | Newcastle-Ottawa Scale (NOS) |
| Estudios de factores pronósticos | Evaluar riesgo de sesgo de estudios de pronóstico | QUIPS |
| Estudios de prueba diagnóstica | Evaluar la calidad de los estudios de precisión diagnóstica | QUADAS-2 QUADAS-C tool |
| Estudios preclínicos o biomédicos | Evaluar el riesgo de sesgo en estudios de intervención en modelos animales | SYRCLE's tool |
| Investigación cualitativa | Evaluar el riesgo de sesgo de estudios cualitativos | Critical Appraisal Skills Program (CASP qualitative research checklist) |
| Revisión de revisiones sistemáticas | Evaluar el riesgo de sesgo en revisiones sistemáticas | ROBIS |
| Casos clínicos y series de casos | Evaluar la calidad metodológica de casos clínicos y series de casos | JBI's tool for assessing case series Murad's tool assessing case series |

*Se recomienda la consulta de las siguientes plataformas internacionales en el siguiente orden: (i) PubMed; (ii) Web Of Science; (iii) Scopus; (iv) CENTRAL Cochrane; (v) EPISTEMONIKOS; (vi) SciELO; (vii) LILACS; (viii) Literatura gris (incluyendo tesis de grado).

Cuadro 4. Estudios sobre el efecto del consumo de probióticos sobre la masa y fuerza muscular en adultos (EJEMPLO).

| Autor (año) | Tipo de estudio | Muestra | Edad (m±DE) | Comorbilidad | Tiempo de Tx | Dosis | Parámetros evaluados | Métodos de medición | Efecto |
|-------------------------|--|--------------------|---------------------------------|---------------------|--------------|--|---|---------------------------------|--|
| Chaiyasut et al. (2022) | Ensayo clínico aleatorizado, paralelo, doble ciego, controlado con placebo | N=48 | GP:58.79±1.21 GE: 61.63±0.84 | Sanos | 12 semanas | 2.0 × 10 ¹⁰ CFU of <i>Lactobacillus paracasei</i> H1101; 2.0 × 10 ¹⁰ CFU of <i>Bifidobacterium breve</i> ; 1.0 × 10 ¹⁰ CFU of <i>Bifidobacterium longum</i> | Datos antropométricos Composición corporal | IMC Picooc®, Model S1 Pro | IMC (kg/m²) GP: 25.13±0.66 vs POST 24.53±1.41 Efecto: -0.6±0.93 GE: 23.95±0.39 vs POST 23.38±0.34 Efecto: -0.57±0.05 |
| | | GP=24 GE=24 | | | | | | | Masa grasa (%) GP: 29.06±1.57 vs POST 32.41±1.08 Efecto: 3.35±0.91 GE: 29.19±2.43 vs POST 27.72±1.03 Efecto: -1.47±2.96 |
| Mohammadi et al. (2018) | Cuasi-experimental | N=87 | GP: 45.6±8.7 GE: 45.4±8.9 | Síndrome metabólico | 10 semanas | GE: (500 g/día) 3 g de inulina como prebiótico, cultivos iniciadores de <i>S. thermophiles</i> y <i>L. bulgaricus</i> enriquecidos con al menos 107 CFU/g de <i>Bifidobacterium lactis</i> Bb12. | Datos antropométricos Composición corporal | Peso IMC InBody s10; | Peso corporal (kg) GP: PRE 83.3±11.2 vs POST 79.0±10.8 Efecto: -4.3±1.9 GE: PRE 82.5±11.5 vs POST 77.4±11.4 Efecto: -5.1±3.0 |
| | | GP: n=43 | | | | | | | IMC (kg/m²) GP: PRE 30.8±2.2 vs POST 29.2±2.3 Efecto: -1.6±0.8 GE: PRE 30.1±2.6 vs POST 28.2±2.8 Efecto: -1.9±1.71 |
| | | H: 17 | | | | | | | Masa grasa (kg) GP: PRE 30.8±7.3 vs POST 29.1±6.6 Efecto: -1.7±2.4 GE: PRE 29.8±5.8 vs POST 26.4±7.0 Efecto: -3.4±4.7 |
| | | M: 26 GE: n= 44 | | | | | | | Masa muscular (kg) GP: PRE 51.2 ±8.5 vs POST 49.2±7.5 Efecto: -2.0±2.7 GE: PRE 52.2±10.8 vs POST 51.0±9.4 Efecto: -0.9±3.5 |
| | | H: 17 | | | | GP: (500 g/día) cultivos iniciadores de <i>S. thermophiles</i> y <i>L. bulgaricus</i> . | | | |
| | | M: 27 | | | | | | | |



por lo que la inclusión de los datos requiere una comprensión del tema y debe ser discutida entre los autores. También, en algunos casos, los estudios con riesgo de sesgo alto pueden llevar a conclusiones erróneas, por lo que es posible que éste sea un motivo para no llevar a cabo un MA, por otra parte, incluir solamente estudios con resultados clínicamente significativos o estadísticamente significativos provocará un sesgo de publicación.⁴¹

Para elaborar un MA hay que considerar el tipo de pregunta (PICO o PECO) y el tipo de variable del resultado de interés, es decir, si se trata de resultados cuantitativos o cualitativos. De cada uno de los artículos se extraen los datos que serán registrados en cuadros (concentrado de datos), disponibles en la página web de la RAARS. Para el análisis de datos cuantitativos se requiere: medias, desviaciones estándar y número de sujetos de los grupos que se comparan; es posible que se desee conocer el cambio de un estado basal a uno final por lo que se requerirá un cálculo para la diferencia de medias. Para el análisis de datos cualitativos se requiere: el número de participantes que presentó el evento de interés y el número total de participantes de cada grupo que se compara. Cabe señalar que los datos generalmente se reportan en el apartado de resultados, ya sea en texto, cuadros o figuras, sin embargo, es posible encontrar algunos datos en el apartado de métodos.

En una revisión sistemática, el MA se puede reportar de manera textual o con un gráfico de árbol (*forest plot*). Para realizarlo, aquí se presenta una guía breve para llevar a cabo el MA en el programa *Review Manager (RevMan)* 5.4 de la colaboración Cochrane.⁴²

1) Al abrir el programa en la computadora, se muestra una ventana de bienvenida en donde “se crea una nueva revisión”.

2) Aparece una ventana para elegir el tipo de revisión a realizar, se selecciona “revisión de intervención”, se escribe un “título”, en donde se puede precisar la intervención/exposición, el grupo contra el que se compara y el problema de salud de interés, así mismo se elige que es una “revisión completa” y no un protocolo.

3) En este paso aparece en la parte superior un menú principal, de lado izquierdo una ventana con el menú de trabajo y del lado derecho una ventana de contenido en donde se mostrarán los resultados.

4) Con la barra de desplazamiento en el menú de trabajo en “estudios y referencias” se agregan los estudios que se incluirán en el MA (estudios del concentrado de datos). Después, en el menú de trabajo en “datos y análisis” se agregan los títulos de las “comparaciones” que se desean analizar. Por último, el nombre de la comparación aparecerá en este menú para posteriormente agregar el “tipo de resultado”.

5) En este momento le elige el tipo de datos a introducir. Para los datos “continuos” se selecciona el “inverso de la varianza” y “diferencia de medias”. Para los datos “dicotómicos” se selecciona el método estadístico “Mantel-Haenszel” y para la medida del efecto puede ser “*odds ratio*” o “*risk ratio*”. Para ambos tipos de datos se sugiere el modelo de análisis por “efectos aleatorios”.

6) Ahora, en la ventana de contenido se “introducen los datos de cada estudio”, en donde se muestra el nombre de la comparación. En esta ventana aparecerán unas celdas en blanco para llenarlas con los datos que se tienen en el archivo de concentrado de datos.

7) Enseguida, del lado izquierdo se dibuja el *forest plot*, el cual se puede guardar, copiar o imprimir. El aspecto del *forest plot* de datos cuantitativos muestran los valores de los efectos de los estudios individuales con cuadros pequeños de color rojo o verde y el en *forest plot* de datos cualitativos los cuadros son de color azul (Figura 7).

Finalmente, para la interpretación del MA debe considerarse el estimado global, la significancia estadística, el intervalo de confianza y la heterogeneidad (I^2). Los detalles sobre los lineamientos para la elaboración e interpretación de un MA se han descrito con anterioridad,⁴³ así como el fundamento, análisis e interpretación de la razón de momios y riesgo relativo para revisiones sistemáticas y meta-análisis.⁴⁴

Análisis de la certeza de la evidencia (GRADE)

Si la RS cuenta con una síntesis cuantitativa (MA), se debe analizar la certeza de la evidencia de cada uno de los desenlaces (estimados globales o MA). Esta se define como la seguridad o confianza de que un efecto sea verdadero dentro de un rango particular.⁴⁴ Para evaluarla se hace uso del sistema GRADE (del inglés *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*) ya que proporciona las herramientas nece-

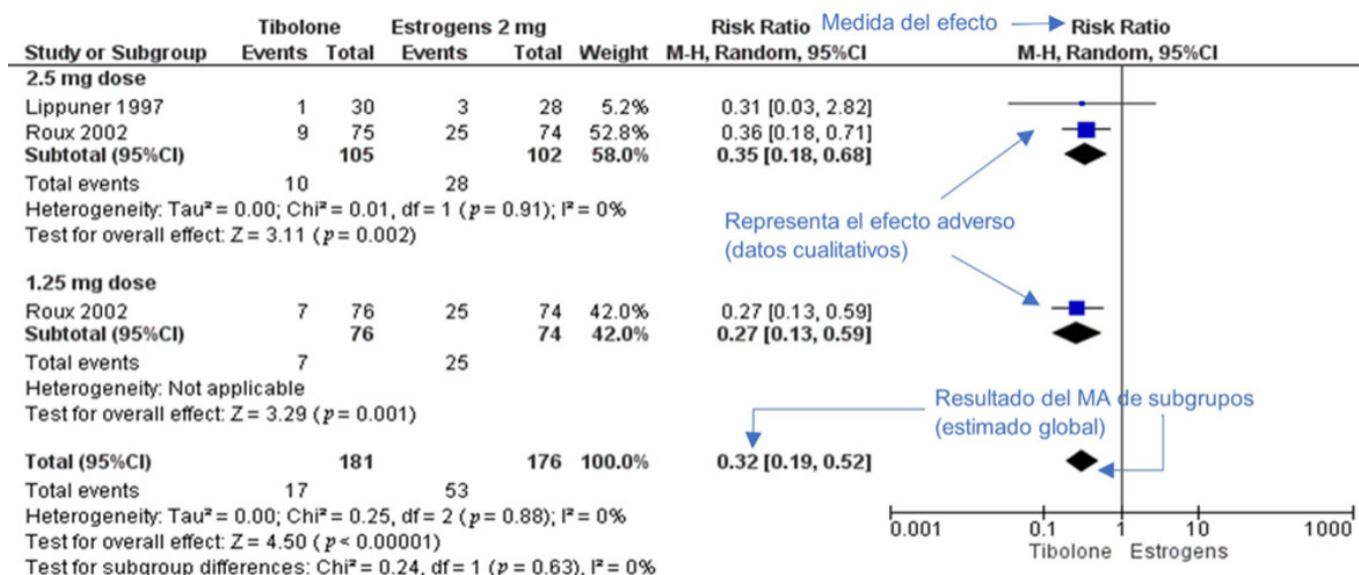


Figura 7. Imagen del forest plot de datos cualitativos. Sangrado vaginal en mujeres posmenopáusicas como efecto adverso de dos dosis de terapia con tibolona (2.5 mg y 1.25 mg) comparado con 2 mg de estrógenos.

sarias para evaluar la certeza mediante un proceso estructurado y transparente.⁴⁵ GRADE está diseñado para RS de intervención por lo que parte de una pregunta de investigación (PICO) y se enfoca en el desenlace o desenlaces de interés de la RS. Una vez definida la pregunta y el o los desenlaces de interés, se otorga una certeza inicial a cada desenlace; para ello se considera que los resultados derivados de ensayos clínicos poseen un elevado nivel de certeza, misma que puede modificarse después de ser analizada de acuerdo con los dominios propuestos por GRADE, los cuales pueden incrementar o disminuir la certeza de la evidencia presentada en una RS. Los dominios se clasifican en dos categorías:⁴⁴

a) Los que disminuyen la certeza (riesgo de sesgo, inconsistencia, evidencia indirecta, imprecisión, sesgo de publicación), que se califican otorgando valores de -1 o -2, dependiendo si el dominio se considera “serio” o “muy serio”, respectivamente.

b) Los que incrementan la certeza (gradiente dosis-respuesta, gran magnitud de efecto y efecto de los potenciales factores de confusión) que reciben valores de +1 o +2, según el impacto que causan en el desenlace.

A continuación, se describe brevemente en qué consiste cada uno de los dominios mencionados, así como la forma en que se evalúan.⁴⁴⁻⁴⁶

(i) Riesgo de sesgo. Ya se ha definido que un sesgo es una desviación sistemática de la verdad y disminuye la confiabilidad en un resultado. Si se observa un riesgo de sesgo “alto” para la mayoría de las publicaciones que conforman un desenlace se otorga un valor de -2 a la certeza inicial por considerarse “muy serio”. Si el riesgo de sesgo observado es en su mayoría “probable” se otorga un valor de -1 que equivale a “serio”. Cuando el riesgo de sesgo sea predominantemente “bajo” se valora como “no detectado”, lo cual no modificará la certeza inicial.

(ii) Inconsistencia o heterogeneidad. Hace referencia a la variabilidad o diferencias existentes entre los estudios que conforman un desenlace respecto a los elementos de la pregunta PICO. Se evalúa con el estadístico I² que forma parte de los resultados de un MA. La I² < 30% indica un nivel bajo de inconsistencia y se valora como “no detectado”, I² de 30 a 60% indica inconsistencia moderada y otorga -1 (“serio”) a la certeza, I² > 60% indica inconsistencia considerable y otorga un valor de -2 (“muy serio”) a la certeza inicial.

(iii) Evidencia indirecta. Se presenta cuando el desenlace planteado en la pregunta PICO no es respondido directamente por el estudio, pero este proporciona un resultado que puede ser interpretado. Por ejemplo, si se evalúa la eficacia de un antidepresivo mediante el % de mejoría de la depresión y algún estudio reporta puntajes



de una escala para evaluar depresión en lugar del % de mejoría, estaría proporcionando evidencia indirecta de la eficacia ya que los puntajes se pueden interpretar y con ello estimar el % de mejoría. Si la mayoría de estudios que conforman el desenlace de interés proporciona evidencia indirecta se otorga -2 (“muy serio”) a la certeza, si son la mitad o menos otorgan un -1 (“serio”) a la certeza y si todos los estudios o la gran mayoría de ellos proporcionan evidencia directa se valora como “no detectado”.

(iv) Imprecisión. Esta tiene lugar cuando los estudios que conforman el desenlace se realizaron en pocos pacientes y por ende sus intervalos de confianza (IC) alrededor del efecto son muy amplios. Para evaluar si un desenlace presenta imprecisión es necesario establecer un valor límite cuya magnitud permita definir si un efecto es clínicamente relevante o no. Una vez establecido ese valor límite se analiza el *forest plot* del MA, centrándose en el IC del estimado global (desenlace). Si el IC es superior o inferior al valor límite, es decir no lo incluye, no hay imprecisión y se valora como “no detectado” pero si el IC incluye al valor límite se otorgará -1 o -2 dependiendo del grado de imprecisión. Por ejemplo, si se ha establecido un valor límite de “20” y el IC del desenlace es de 11 – 21 se otorga -1 ya que el valor del estimado global sería menor a 20, pero si el IC es de 15 – 25 se otorga -2 puesto que el valor del estimado global sería muy cercano a 20.

(v) Sesgo de publicación. En ocasiones pueden existir estudios que no se hayan incluido en una RS, ya sea porque no están publicados (tesis de grado) o porque se encuentran en revistas sin indexación. Estos estudios por lo regular presentan resultados negativos y no se visibilizan para evitar controversias, a eso se le conoce como sesgo de publicación. La no inclusión de estudios con resultados negativos en una RS disminuye la certeza o confianza sobre un desenlace dado; no obstante, es complicado identificar este sesgo por lo que generalmente se valora como “no detectado” y no modifica la certeza inicial.

(vi) Gradiente dosis-respuesta. Cuando un desenlace muestra un efecto dosis-respuesta se incrementa la certeza de la evidencia ya que aporta información sobre una relación causa-efecto. Se otorga +1 o +2, dependiendo de la magnitud del gradiente.

(vii) Gran magnitud de efecto. Si la magnitud del efecto o estimado global es considerable se incrementa la certeza del desenlace en cuestión y se puede otorgar +1 o +2, según la magnitud del efecto, así como la ausencia de sesgos o imprecisión.





(viii) Efecto de los potenciales factores de confusión. Algunas veces existen ciertos factores que pueden incrementar o disminuir la magnitud de un efecto o estimado global, causando confusión alrededor del efecto real. Cuando se han identificado dichos factores y el efecto no se ve alterado por ellos se incrementa la certeza de la evidencia, otorgando +1 o +2 dependiendo del número de factores de confusión identificados y del abordaje para evitar su influencia sobre el efecto real.

Para evaluar la certeza de la evidencia es necesario hacer uso del software GRADEpro disponible en <https://gdt.gradeapro.org> ya que facilita la evaluación y categoriza la evidencia en un determinado nivel de certeza final (Cuadro 5).

Síntesis del conocimiento (reseña cualitativa y cuantitativa)

Después de elaborar el cuadro de revisión sistemática, los autores deben presentar la reseña del análisis cualitativo integral y diferenciado de la síntesis del conocimiento. Al respecto, NO se debe presentar un análisis narrativo individualizado, sino que se deben redactar los principales hallazgos de manera integral como si se tratara de un macro estudio, sin perder de vista la pregunta de investigación. En este sentido, es necesario identificar los principales resultados relativos a variables específicas, lo cual permitirá subdividir los resultados por apartados, por ejemplo: “Efecto respecto a dosis”; “Efecto respecto a tiempos de tratamiento”; “Efecto respecto a las características específicas de la intervención”; “Efecto respecto a condiciones socioculturales”; “Factores de riesgo respecto a región geográfica”; “Factores de riesgo respecto a estado de salud”, entre otros. Los datos se deben presentar de manera global especificando intervalos “desde.....hasta”, considerando el análisis de los resultados extremos identificados en los estudios. Al respecto, para el análisis se debe considerar la valoración del sesgo y de la heterogeneidad.

Cuadro 5. Representación gráfica del nivel de certeza.

| Nivel de certeza | Representación gráfica | Descripción |
|------------------|---|---|
| Alto |  | Gran seguridad de que el efecto se encuentra muy cerca del estimado |
| Moderado |  | Es probable que el efecto verdadero se encuentre muy cerca del estimado |
| Bajo |  | El efecto verdadero es probablemente diferente al estimado |
| Muy bajo |  | El efecto verdadero es probablemente muy diferente al estimado |

En todas las RS-RA con y sin MA, se debe presentar de manera objetiva (numérica) una reseña integral de los principales hallazgos incluyendo las citas de los estudios que respaldan el resultado, así como las discrepancias de resultados extremos. Es recomendable presentar los resultados en apartados específicos: Por ejemplo: “Efecto de la naringenina sobre el control glucémico”; “Actividad antioxidante de la naringenina por grupos de edad y sexo”; “Efecto hipolipídico de la naringenina” etc.

Respecto a los resultados del MA, se deben presentar los datos globales, NO reseñar cada uno de los estudios. En este sentido, también es recomendable presentar los resultados por apartados, especificando el tamaño del efecto: (i) diferencia de medias con intervalo de confianza (IC) y valor de “p” para los MA de datos cuantitativos y (ii) razón de momios o riesgo relativo para los MA de datos cualitativos, además del IC y valor de “p”, en ambos casos de debe incluir la heterogeneidad especificando el valor de I^2 .

CONCLUSIONES

Las conclusiones deben ser precisas y concisas, acorde con la pregunta de investigación, considerando los sesgos, heterogeneidad y otras limitaciones identificadas. Hay que resaltar las implicaciones de aplicación clínica y de investigación, resaltando los aspectos metodológicos, vacíos del conocimiento y perspectivas.

LISTA DE COTEJO DE CUMPLIMIENTO DE LINEAMIENTOS PRISMA-2020

La lista de cotejo tiene como propósito verificar el cumplimiento metodológico de los lineamientos de PRISMA-2020 (Disponible en la página *web* de la RAARS). Al respecto, debe ser llenada al finalizar la RS y MA, por lo que esta etapa es una oportunidad para corroborar que la RS cumple con todos los criterios metodológicos establecidos en los lineamientos y de ser necesario completar o corregir los que así lo requieran.

Es importante aclarar que esta guía para la elaboración de RS-RA, es una síntesis de varios artículos publicados en la *Revista de Casos y Revisiones de Salud*, complementada con la información necesaria, para que el lector disponga en un solo documento un panorama metodológico general que podrá complementar con los artículos citados, además de la asesoría de algún investigador con experiencia en la elaboración de protocolos y artículos de esta modalidad de revisiones.

AGRADECIMIENTOS

El artículo es parte del material de apoyo didáctico elaborado por la Red Académica Asesora de Revisiones Sistemáticas de la FES Zaragoza, UNAM (RAARS), financiada por la Dirección General de Asuntos del Personal Académico, UNAM, proyecto PAPIME PE210523

REFERENCIAS

1. Chalmers I, Hedges LV, Cooper H. A brief history of research synthesis. *Eval Health Prof.* 2002;25(1):12-37.
2. Hortiales González AF, Gómez Navarro JA, Barajas Nava LA, Garduño Espinosa J. Archibald Cochrane: evidencia, efectividad y toma de decisiones en salud. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 2017;74(5):319-323.
3. Cochrane. About us. United Kingdom: Cochrane. Available from: <https://www.cochrane.org/about-us>
4. Glass GV. Primary, secondary, and meta-analysis of research. *Educ Res.* 1976; 5: 3–8.
5. Chan ME, Arvey RD. Meta-analysis and the development of knowledge. *Perspect Psychol Sci.* 2012;7(1):79-92. doi: 10.1177/1745691611429355.
6. Ferreira González I, Urrutia G, Alonso-Coello P. Systematic reviews and meta-analysis: scientific rationale and interpretation. *Rev Esp Cardiol.* 2011;64(8):688-696. doi: 10.1016/j.recesp.2011.03.029.
7. Urrutia G, Bonfil X. Declaración PRISMA: una propuesta para mejorar la publicación de revisiones sistemáticas y metaanálisis. *Med Clin (Barc).* 2010; 135 (11): 507-511.
8. Yepes-Nuñez JJ, Urrutia G, Romero-García M, Alonso-Fernández S. Declaración PRISMA 2020: una guía actualizada para la publicación de revisiones sistemáticas. *Rev Esp Cardiol.* 2021;74(9):790-799. doi: 10.1016/j.rec.2021.07.010.
9. Vergara-Merino L, Verdejo C, Carrasco C, Vargas-Peirano M. Living systematic review: new inputs and challenges. *Medwave.* 2020;20(11):e8092. doi: 10.5867/medwave.2020.11.8092.
10. González-Xuriguera CG, Vergara-Merino L, Garegnani L, Ortiz-Muñoz L, Meza N. Introduction to network meta-analysis for evidence synthesis. *Medwave.* 2021;21(6):e8315. Spanish, English. doi: 10.5867/medwave.2021.06.8315.
11. Belbasis L, Bellou V, Ioannidis JPA. Conducting umbrella reviews. *BMJ Med.* 2022; 1(1): e000071. doi: 10.1136/bmjmed-2021-000071.
12. Tapia-Benavente L, Vergara-Merino L, Garegnani LI, Ortiz-Muñoz L, Loézar Hernández C, Vargas-Peirano M. Rapid reviews: definitions and uses. *Medwave.* 2021;21(1):e8090. doi: 10.5867/medwave.2021.01.8090.
13. Munn Z, Stern C, Aromataris E, Lockwood C, Jordan Z. What kind of systematic review should I conduct? A proposed typology and guidance for systematic reviewers in the medical and health sciences. *BMC Med Res Methodol.* 2018;18(1):5. doi: 10.1186/s12874-017-0468-4.
14. Kolaski K, Logan LR, Ioannidis JPA. Guidance to best tools and practices for systematic reviews. *Syst Rev.* 2023;12(1):96. doi: 10.1186/s13643-023-02255-9.
15. Klerings I, Robalino S, Booth A, Escobar-Liquitay CM, Sommer I, Gartlehner G, Devane D, Waffenschmidt S; Cochrane Rapid Reviews Methods Group. Rapid reviews methods series: Guidance on literature search. *BMJ Evid Based Med.* 2023;112079. doi: 10.1136/bmjebm-2022-112079.
16. Barry ES, Merkebu J, Varpio L. Understanding State-of-the-Art Literature Reviews. *J Grad Med Educ.* 2022;14(6):659-662. doi: 10.4300/JGME-D-22-00705.1.
17. Barry ES, Merkebu J, Varpio L. How to Conduct a State-of-the-Art Literature Review. *J Grad Med Educ.* 2022;14(6):663-665. doi: 10.4300/JGME-D-22-00704.1.
18. Barry ES, Merkebu J, Varpio L. State-of-the-art literature review methodology: A six-step approach for knowledge synthesis. *Perspect Med Educ.* 2022;11(5):281-288. doi: 10.1007/s40037-022-00725-9.
19. Vítor J, Melita C, Rodrigues M, de Sousa DA, Costa J, Ferro JM, Verdelho A. Physical activity in vascular cognitive impairment: Systematic review with meta-analysis. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2023 Aug;32(8):107133. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2023.107133.
20. Skeie MS, Sen A, Dahllöf G, Fagerhaug TN, Høvik H, Klock KS. Dental caries at enamel and dentine level among European adolescents - a systematic review and meta-analysis. *BMC Oral Health.* 2022;22(1):620. doi: 10.1186/s12903-022-02631-2.

21. Tuohuti A, Lin Z, Cai J, Chen X. Can portable sleep monitors replace polysomnography for diagnosis of pediatric OSA: a systematic review and meta-analysis. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2023;280(10):4351-4359. doi: 10.1007/s00405-023-08095-6.
22. Miroult C, Lasserre J, Toma S. Effects of Omega-3 as an adjuvant in the treatment of periodontal disease: A systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Dent Res.* 2023;9(4):545-556. doi: 10.1002/cre2.736.
23. Khalaji A, Behnoush AH, Khanmohammadi S, Ghanbari Mardasi K, Sharifkashani S, Sahebkar A, Vinciguerra C, Cannavo A. Triglyceride-glucose index and heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc Diabetol.* 2023;22(1):244. doi: 10.1186/s12933-023-01973-7.
24. Pollard J, Reardon T, Williams C, Creswell C, Ford T, Gray A, Roberts N, Stallard P, Ukoumunne OC, Violato M. The multifaceted consequences and economic costs of child anxiety problems: A systematic review and meta-analysis. *JCPP Adv.* 2023;3(3):e12149. doi: 10.1002/jcv2.12149.
25. Xu N, Han X, Chen S, Zhang J, Gu P. Self-reported barriers in self-management of women with gestational diabetes: A systematic review of qualitative studies. *Nurs Open.* 2023. doi: 10.1002/nop2.1988.
26. Mendoza-Núñez VM. ¿Por qué debemos registrar los protocolos de ensayos clínicos y revisiones sistemáticas?. *CyRS.* 2023; 5(1):5-11. doi: 10.22201/fesz.26831422e.2023.5.1.1
27. Sánchez-Rodríguez MA, Castelán-Martínez OD. Refinamiento de la estrategia y búsqueda en diferentes bases de datos para una revisión sistemática. *CyRS.* 2021; 3(2):80-91. doi: 10.22201/fesz.26831422e.2021.3.2.8
28. Jensen KA. 7 PASOS PARA LA BÚSQUEDA PICO PERFECTA. Prácticas de enfermería basadas en la evidencia. Birmingham, Alabama, USA: EBSCO Clinical Decisions; 2021. Disponible en: https://bvsspa.es/sau/bvsspa/2021/biblioteca/imagen/7-Steps-to-the-Perfect-PICO-Search-White-Paper_castellano.pdf
29. Mendoza-Núñez VM. ¿Cómo se define la literatura gris en el ámbito científico? Su importancia en las revisiones sistemáticas. *CyRS.* 2022; 4(2): 5-10. Disponible en: <https://doi.org/10.22201/fesz.26831422e.2022.4.2.1>
30. Sánchez-Rodríguez MA. Estrategias para la búsqueda de información bibliográfica científica para una revisión sistemática. *CyRS.* 2020; 2(2): 71-88.
31. Universidad de Navarra. Revisiones sistemáticas: 6º. Evaluación. Navarra: Universidad de Navarra, Biblioteca/Biblioguías;2023. Disponible en: <https://biblioguias.unav.edu/revisionessistematicas/evaluacion>
32. ROBINS-E Development Group (Higgins J, Morgan R, Rooney A, Taylor K, Thayer K, Silva R, *et al.*). Risk Of Bias In Non-randomized Studies - of Exposure (ROBINS-E). Launch version, 20 June 2023. Available from: <https://www.riskofbias.info/welcome/robins-e-tool>.
33. Hayden JA, van der Windt DA, Cartwright JL, Côté P, Bombardier C. Assessing bias in studies of prognostic factors. *Ann Intern Med.* 2013;158(4):280-6. doi: 10.7326/0003-4819-158-4-201302190-00009.
34. Hooijmans CR, Rovers MM, de Vries RB, Leenaars M, Ritskes-Hoitinga M, Langendam MW. SYRCLE's risk of bias tool for animal studies. *BMC Med Res Methodol.* 2014;14:43. doi: 10.1186/1471-2288-14-43.
35. Whiting P, Savović J, Higgins JP, Caldwell DM, Reeves BC, Shea B, Davies P, Kleijnen J, Churchill R; ROBIS group. ROBIS: A new tool to assess risk of bias in systematic reviews was developed. *J Clin Epidemiol.* 2016;69:225-34. doi: 10.1016/j.jclinepi.2015.06.005.
36. Yang B, Mallett S, Takwoingi Y, Davenport CF, Hyde CJ, Whiting PF, *et al.* QUADAS-C: A Tool for Assessing Risk of Bias in Comparative Diagnostic Accuracy Studies. *Ann Intern Med.* 2021;174(11):1592-1599. doi: 10.7326/M21-2234.
37. Public Health Resource Unit. C.A.S.P: Critical Appraisal Skills Programme: 10 questions to help you make sense qualitative research England: Public Health Resource Unit. 2006. Available from: <https://cfkr.dk/imagenes/file/CASP%20instrumentet.pdf>

38. Whiting P, Savović J, Higgins JP, Caldwell DM, Reeves BC, Shea B, Davies P, Kleijnen J, Churchill R; ROBIS group. ROBIS: A new tool to assess risk of bias in systematic reviews was developed. *J Clin Epidemiol*. 2016;69:225-34. doi: 10.1016/j.jclinepi.2015.06.005.
39. Murad MH, Sultan S, Haffar S, Bazerbachi F. Methodological quality and synthesis of case series and case reports. *BMJ Evid Based Med*. 2018;23(2):60-63. doi: 10.1136/bmjebm-2017-110853.
40. Munn Z, Barker TH, Moola S, Tufanaru C, Stern C, McArthur A, Stephenson M, Aromataris E. Methodological quality of case series studies: an introduction to the JBI critical appraisal tool. *JBI Evid Synth*. 2020;18(10):2127-2133. doi: 10.11124/JBISRIR-D-19-00099.
41. The Nordic Cochrane Centre. Review Manager (RevMan). London: Cochrane Collab 2014. Available from: <http://community.cochrane.org/tools/review-production-tools/revman-5/about-revman-5>
42. García-Martínez BI, Castrejón-Delgado L. ¿Cómo realizar un meta-análisis?. Lineamientos para su elaboración e interpretación. *CyRS*. 2022;4(1):89-108. doi: 10.22201/esz.26831422e.2022.4.1.8
43. Castrejón-Delgado L. Razón de momios y riesgo relativo para revisiones sistemáticas y meta-análisis. Fundamento, análisis e interpretación. *CyRS*. 2023;5(1):89-96. doi: 10.22201/fesz.26831422e.2023.5.1.8
44. Higgins JPT, Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0. London: The Cochrane Collaboration. 2011. Available from: https://es.cochrane.org/sites/es.cochrane.org/files/public/uploads/Manual_Cochrane_510_reduit.pdf
45. Kirmayr M, Quilodrán C, Valente B, Loezar C, Garegnani L, Franco JVA. The GRADE approach, Part 1: how to assess the certainty of the evidence. *Medwave* 2021;21(02):e8109. doi 10.5867/medwave.2021.02.8109
46. Schwingshackl L, Rüschemeyer G, Meerpohl JJ. How to interpret the certainty of evidence based on GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation). *Urologe*. 2021;60:444–454. doi:10.1007/s00120-021-01471-2
47. McMaster University and Evidence Prime Inc. GRADEpro GDT: GRADEpro Guideline Development Tool [Software]. Ontario, Canadá: McMaster University; 2021. Available from: <https://www.gradepro.org/>



Atlas de Odontología Infantil para Pediatras y Odontólogos

2a Edición. Ripano Editorial Médica,

Madrid, España, 2014, 334 p.

ISBN 13 978-84-9411269-9-4

Elena Barbería Leache

Lilia Adriana Juárez-López¹

¹Profesora de tiempo completo de la carrera de Cirujano Dentista, FES Zaragoza, UNAM

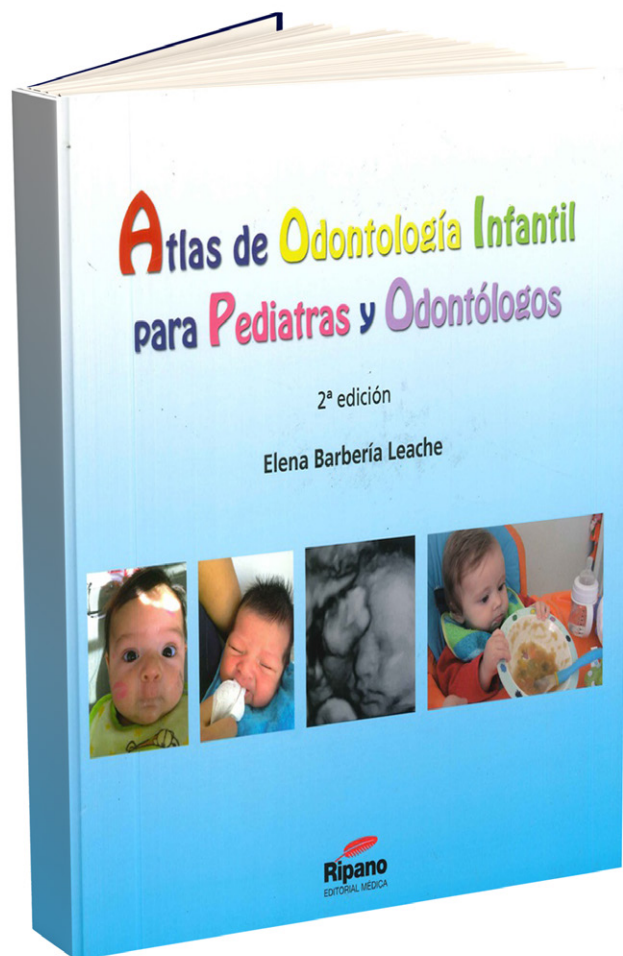


Figura 1. Portada del libro *Atlas de Odontología Infantil para Pediatras y Odontólogos*.

INTRODUCCIÓN

Comprender las características anatómicas y fisiológicas de la cavidad bucal es uno de los objetivos en la formación de médicos, odontólogos, así como especialistas en la estomatología pediátrica, por lo que un atlas constituye un compendio de invaluable valor para el aprendizaje. El atlas de Odontología infantil para pediatras y odontólogos es una obra que a través de más de 1000 fotografías, imágenes y diagramas favorece la adquisición de competencias para el diagnóstico bucal de médicos, pediatras y estomatólogos. Este atlas muestra de forma gráfica la fisiología y patología bucal durante el desarrollo infantil, describiendo además los tratamientos en las diferentes etapas desde la gestación hasta la adolescencia con un enfoque multidisciplinario.

CONTENIDO

El texto de Elena Barbería Leache, está conformado por 6 secciones, la primera aborda embarazo, patología del recién nacido, funciones bucales, desarrollo de las estructuras bucales, erupción dentaria, así como hábitos parafuncionales. Se presentan a través de imágenes los tratamientos preventivos y de solución de problemas en el niño antes de los tres años. Posterior-

Correspondencia: Lilia Adriana Juárez-López

Email: liadju@yahoo.com

Artículo recibido: 14 de mayo de 2023

Artículo aceptado: 30 de mayo de 2023

Juárez-López LA. Atlas de Odontología Infantil para Pediatras

y Odontólogos. CyRS. 2023; 5(2):111-112

<https://doi.org/10.22201/fesz.26831422e.2023.5.2.9>



mente, para la etapa preescolar abarca aspectos indispensables sobre el desarrollo de la oclusión y sus alteraciones, así como tratamientos de las lesiones cariosas con un enfoque en la prevención, incluyendo la dieta, aplicación de fluoruros, selladores. La autora aborda pautas para el manejo de la conducta y sedación con la finalidad de lograr una atención estomatológica de calidad a esta edad en la cual los pacientes en ocasiones no son cooperadores.

A través de cada una de las secciones que conforman este texto, la autora presenta descripciones sencillas y aborda diferentes alteraciones dentarias y sus tratamientos. En la sección dedicada al paciente en edad escolar de los 6 a los 12 años, se ilustran patologías como las alteraciones en las estructuras dentarias de etiología genética y ambiental como la Hipomineralización Molar Incisivo, los traumatismos dentarios y los tratamientos preventivos e interceptivos de los hábitos no funcionales.

Posteriormente, en otra de las secciones se retoman de forma específica para el grupo etario las patologías más frecuentes en el adolescente, como la caries dental y la gingivitis, así como algunas variables que es pertinente considerar en el diagnóstico y tratamiento de maloclusiones. También se introduce al lector en las manifestaciones bucales de trastornos de la conducta alimentaria vinculadas a estilos de vida no adecuados de los adolescentes como la bulimia, el consumo de refrescos y bebidas de pH ácido que se han incrementado en estas edades. Además de las repercusiones por el uso de piercings.

El último apartado del atlas muestra un enfoque multidisciplinario para la atención del niño con necesidades especiales y se resalta la utilidad de los

hallazgos durante el diagnóstico bucal como una herramienta en la detección de enfermedades sistémicas, enfatizando el enfoque individual y humanista requerido para la atención de los niños con discapacidades cognitivas.

Como un plus, el texto presenta tres anexos: el primero con preguntas y respuestas frecuentes, el segundo contiene formatos guía para el diagnóstico en la odontología infantil y el tercero muestra algunos modelos de programas preventivos para la patología bucal con mayor prevalencia en los niños y adolescentes considerando el riesgo cariogénico así como la edad.

Desde la perspectiva docente, este atlas, facilita la adquisición de competencias para el diagnóstico y solución de problemas. En esta obra la autora y el grupo de colaboradores brindan evidencias fotográficas que facilitan el reconocimiento de las alteraciones bucales, presentando también tratamientos seleccionados acorde a la edad de los pacientes. Esta obra denota el trabajo intenso de la Profesora Elena Barbería Leache realizado durante muchos años, con evidencias fotográficas de un número importante de casos clínicos que se recopilaron con la colaboración de más de 50 profesionales y académicos dedicados a la salud de los niños y adolescentes.

Las fotografías que se presentan son de excelente calidad, el diseño del texto con colores, la distribución y tamaño de las imágenes hacen que el Atlas de Odontología Infantil para Pediatras y Odontólogos sea recomendable para la formación y actualización de los profesionales y especialistas en el área médica y odontológica.



La tuberculosis en el arte “Como vivió y mostró la tuberculosis el Pintor Cristóbal Rojas”

Tuberculosis in art *“How the Painter Cristóbal Rojas lived and showed tuberculosis”*

Jesús Aguilar-Castro¹

¹ Profesor de Asignatura de la Carrera de Química Farmacéutico Biológica de la FES Zaragoza, UNAM

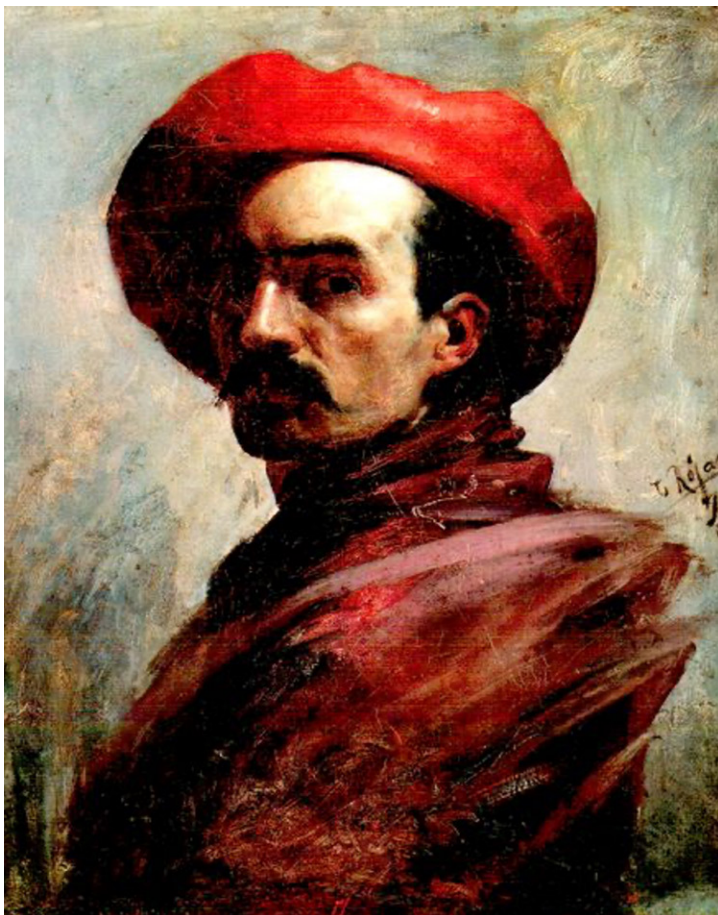


Figura 1. Autorretrato con sombrero rojo. Óleo sobre tela 60,5 x 50 cm. (1887) Cristóbal Rojas (1857-1890)

INTRODUCCIÓN

Cristóbal Rojas: una vida corta pero prolífica

Cristóbal Rojas fue un pintor venezolano nacido en Cúa el 15 de diciembre de 1857 y muerto en Caracas el 8 de noviembre de 1890 (Figura 1). Es considerado uno de los más importantes y destacados pintores venezolanos del siglo XIX. Su obra, caracterizada por su realismo y su sensibilidad social, tuvo una gran influencia en el desarrollo de la pintura venezolana. Rojas nació en una familia de clase media. Su padre, Juan Nepomuceno Rojas, era un comerciante, y su madre, Ana María González, era ama de casa. Rojas mostró un temprano interés por el arte, y comenzó a estudiar pintura a la edad de 12 años. En 1874, se trasladó a Caracas para continuar sus estudios de pintura en la Academia de Bellas Artes de Caracas. En la Academia estudió con los maestros Antonio Herrera Toro y Martín Tovar y Tovar.¹

En 1880, Rojas recibió una beca del gobierno venezolano para viajar a Europa, por lo que se trasladó a París, donde estudió con el pintor Édouard Manet, quien ejerció una gran influencia en Rojas, y su obra comen-

Correspondencia: Jesús Aguilar-Castro
E.mail: profgenclin@gmail.com
Artículo recibido: 28 de noviembre de 2023
Artículo aceptado: 15 de diciembre de 2023

Aguilar-Castro J. La tuberculosis en el arte “Como vivió y mostró la tuberculosis el Pintor Cristóbal Rojas”. *CyRS*. 2022; 5(2):113-116
<https://doi.org/10.22201/fesz.26831422e.2023.5.2.10>

zó a adoptar un estilo más realista. En Europa, Rojas también conoció a otros artistas venezolanos, como Arturo Michelena. Estos artistas compartieron un interés por el realismo, y juntos ayudaron a desarrollar un nuevo estilo de pintura en Venezuela. Rojas regresó a Venezuela en 1883 y comenzó a exponer su obra en Caracas y en otras ciudades del país. Sus obras, que retrataban escenas de la vida cotidiana venezolana, tuvieron una gran acogida por el público.¹

Relación de Rojas con la tuberculosis

Rojas contrajo la tuberculosis en París, Francia, en 1884; donde se encontraba estudiando pintura. La enfermedad se desarrolló durante su período de convalecencia, y lo acompañó durante el resto de su vida. Rojas regresó a Venezuela en 1885 para recuperarse de la enfermedad. Se instaló en Caracas, donde su familia lo cuidó. La convalecencia de Cristóbal Rojas fue un período difícil en su vida, pero también fue un período productivo en su carrera artística. Las obras que pintó durante este período son algunas de sus obras más importantes y reconocidas. Estas obras son más realistas y sombrías que las obras anteriores de Rojas. Muestran una visión más pesimista de la vida. Aparte de “La primera y última comunión” (Figura 2), la tuberculosis y el principal factor de riesgo de la tuberculosis como la miseria son observadas en sus obras (Figura 3 y 4) que muestran la dureza de la vida de las personas que padecen la enfermedad.¹

La primera y última comunión

La primera y última comunión es una obra de arte del pintor venezolano Cristóbal Rojas, realizada en 1888. La pintura representa a una niña de unos 10 años, vestida de blanco, recibiendo la primera comunión. La niña se encuentra en el

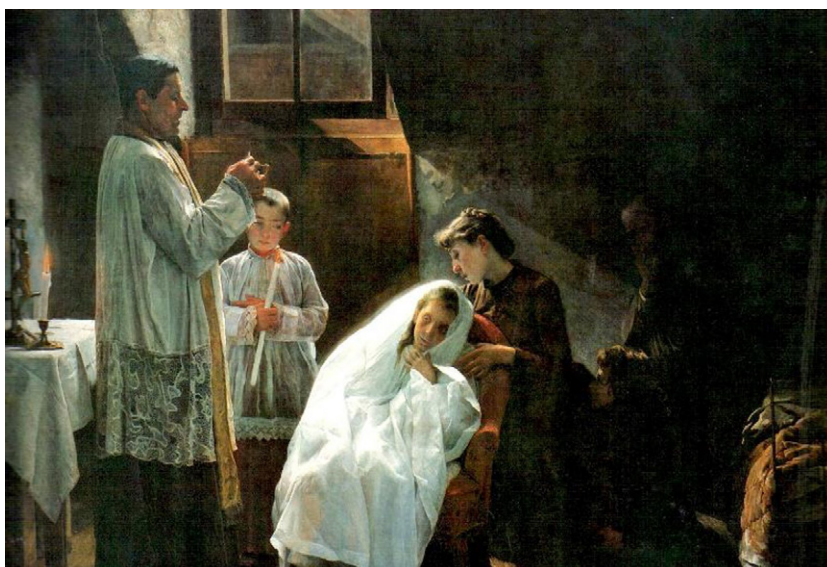


Figura 2. La primera y última comunión. Óleo sobre tela de 200 x 250,5 cm. Actualmente se encuentra en la Galería de Arte Nacional de Caracas, Venezuela.



Figura 3. La miseria. Óleo sobre tela 180,4 x 221,4 cm. (Rojas, 1886)

centro de la composición, rodeada de su familia y amigos. Su rostro es serio y concentrado, y sus ojos están fijados en la hostia que le ofrece el sacerdote. En el fondo de la pintura se puede ver una iglesia. La luz del sol entra por las ventanas, iluminando la escena. La pintura fue realizada durante el período de convalecencia de Rojas, quien estaba enfermo de tuberculosis. La obra refleja la sensibilidad social del Pintor, y su preocupación por los problemas de los pobres y los marginados.²



Figura 4. El violinista enfermo. Óleo sobre tela, 112 x 150 cm. (Rojas, 1888)

Cristóbal Rojas muere el 8 de noviembre de 1890 víctima de tuberculosis. Su preocupación por representar la realidad de los pobres y de los marginados, en parte, se deriva de la preocupación por su propia condición y nos recuerda que la enfermedad nunca está asociada a un estatus económico o social. Enfermedades como la tuberculosis son de relevancia para todos y ampliar la información de ellas, así como, su difusión debe ser de prioridad en la práctica científica.

TUBERCULOSIS

La tuberculosis (TB) es una enfermedad infecciosa causada por la bacteria *Mycobacterium tuberculosis*. La TB se transmite a través del aire, cuando una persona infectada tose, estornuda o habla. La bacteria puede ingresar al cuerpo a través de los pulmones y causar una infección pulmonar llamada tuberculosis pulmonar.

Una vez que la bacteria ingresa a los pulmones, se adhiere a las células del revestimiento pulmonar. La bacteria comienza a multiplicarse y produce una infección. La TB también puede propagarse a otras partes del cuerpo, como los huesos, el cerebro y el sistema nervioso central. La infección por TB puede ser activa o latente.^{3,4}

La TB se clasifica en latente (TBL) y activa (TBA)

TBL: la persona está infectada, pero no presenta síntomas y no es contagiosa. Sin embargo, existe el riesgo de que la infección se active y se convierta en tuberculosis activa en el futuro. El tratamiento con medicamentos puede prevenir la progresión a la forma activa de la enfermedad.^{3,4}

TBA: la persona desarrolla la enfermedad, la bacteria se multiplica y causa síntomas. Los síntomas comunes incluyen tos persistente, pérdi-



da de peso, fiebre, fatiga y sudores nocturnos. La tuberculosis activa puede ser grave y, si no se trata adecuadamente, puede ser mortal.^{3,4}

La tuberculosis es una de las enfermedades infecciosas más comunes del mundo, aunque se presenta con mayor frecuencia en los países en desarrollo, debido a prevalencia de los factores de riesgo, tales como: pobreza, malnutrición, mala atención médica y condiciones de vida insalubres. La Organización Mundial de la Salud (OMS), estimó que en 2020 hubo aproximadamente 10 millones de nuevos casos de tuberculosis en todo el mundo. Es importante tener en cuenta que la prevalencia e incidencia de tuberculosis no se distribuye de manera uniforme en todo el mundo, y algunas regiones y países enfrentan una carga más alta que otros. Por ejemplo, en África y Asia, la tuberculosis es más prevalente que en América del Norte y Europa. La tuberculosis también está asociada con condiciones socioeconómicas y factores de riesgo como el VIH/SIDA, la malnutrición y la falta de acceso a servicios de salud.^{3,4}

El tratamiento de la tuberculosis activa generalmente consiste en una combinación de antibióticos durante seis meses. Los antibióticos más comunes utilizados para tratar la TB son isoniazida, rifampicina, pirazinamida y etambutol. La mejor manera de prevenir la tuberculosis es vacunarse contra el agente causal. La vacuna se llama BCG y se administra a los bebés a los 6 meses de edad. Además, se debe evitar el contacto cercano con personas que están enfermas de tuberculosis, cubrirse la boca y la nariz al toser o estornudar, mantener limpias las superficies que se tocan con frecuencia.^{3,4}

CONCLUSIONES

A pesar de los avances científicos en el mundo, aún prevalecen muchas enfermedades relacionadas con la pobreza, entre las que destacan la lepra y la tuberculosis. En este sentido, debemos reflexionar cómo es posible que desde 1882, cuando Robert Koch descubrió el *Mycobacterium tuberculosis*, no ha sido posible erra-

dicar la TB, a pesar de disponer de una vacuna y de los esfuerzos de los programas impulsados por la OMS.

Las siguientes son preguntas sin respuesta:

- ¿Qué estamos haciendo mal, para no poder erradicar la TB?
- ¿Hacia dónde debemos orientar las políticas de salud pública, para que sean efectivas?
- ¿Cómo erradicar las enfermedades de la pobreza?

REFERENCIAS

1. Gradowska A, Rojas C, Nacional GdA. Crisóbal Rojas: un siglo después y otros ensayos, Caracas, Venezuela: Fundación Galería de Arte Nacional; 1993.
2. Calzadilla J. Obras antológicas de la Galería de Arte Nacional: La Gran Enciclopedia Vasca. Caracas, Venezuela: Fundación Galería de Arte Nacional; 1981.
3. Brett K, Dulong C, Severn M. Treatment of Tuberculosis: A Review of Guidelines. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2020. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK562947/>
4. Organization World Health. WHO consolidated guidelines on tuberculosis: tuberculosis preventive treatment: World Health Organization; 2020. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240001503>

Casos y revisiones de salud



Instrucciones para autores

CASOS Y REVISIONES DE SALUD (CRS) es una publicación electrónica semestral de acceso libre (Open Access) con arbitraje por pares (peer review), editada por la Facultad de Estudios Superiores Zaragoza, UNAM (FES Zaragoza, UNAM). La revista CRS constituye un ESPACIO ACADÉMICO UNIVERSITARIO PARA LA FORMACIÓN DE ESTUDIANTES EN LA ELABORACIÓN DE MANUSCRITOS EN LAS MODALIDADES DE CASOS CLÍNICOS Y REVISIONES con una metodología rigurosa acorde con los criterios internacionales. Podrán someter manuscritos sobre tópicos de salud, estudiantes de pregrado de las de las carreras de Biología, Cirujano Dentista, Desarrollo Comunitario para el Envejecimiento, Enfermería, Médico Cirujano, Nutriología, Psicología y Química Farmacéutica Biológica de la FES Zaragoza, UNAM, aunque también son bienvenidos manuscritos de estudiantes de otras Facultades y Universidades, y de programas de posgrados vinculados con dichas disciplinas. Se publican artículos sobre **Casos clínicos** no necesariamente raros o paradójicos (deben ser casos reales, no simulados) y **Revisiones** del estado del arte del conocimiento (narrativas y sistemáticas) de temas relevantes de actualidad de las disciplinas antes señaladas, con el propósito de que los estudiantes de pregrado y posgrado tengan una formación metodológica rigurosa supervisada y una actualización sobre los temas publicados.

Los manuscritos deberán ser elaborados por un máximo de tres autores, de los cuales dos deben ser estudiantes, quienes serán los primeros autores, y un profesor o investigador, quien fungirá como "autor de correspondencia". En algunos números se incluirán artículos de profesores invitados.

También se publican tres secciones complementarias: (i) **El boletín de la evidencia**, que incluye tópicos de salud relevantes sustentados en

la evidencia, (ii) **Reseña de libros recientes** y de interés para los lectores, y (iii) **Arte, literatura, música y salud**, en la que se describe una obra de arte (pintura, fotografía o escultura), literatura o musical relacionada con la salud. La participación en estas secciones será por invitación, aunque también se recibirán propuestas de autores no invitados que deberán ser sometidas al editor con una breve justificación en formato libre de una extensión de 300 palabras.

Todas las propuestas deberán ser enviadas al siguiente correo:

coord.editorial.cyr@zaragoza.unam.mx

TIPOS DE ARTÍCULOS

CASOS CLÍNICOS

El manuscrito debe ajustarse a los criterios de Vancouver (<http://www.icmje.org/recommendations/>), considerando los apartados de: (i) Título, (ii) Resumen y *abstract*, (iii) Introducción, (iv) Caso clínico, (v) Discusión, (vi) Conclusiones y (vii) Referencias. El texto deberá presentarse en Word en una sola columna letra Arial "12". La extensión máxima del manuscrito será de 3000 palabras, se podrán incluir hasta 6 figuras (gráficas, esquemas, imágenes o fotografías) o cuadros. Todas las figuras y/o cuadros deberán colocarse al final del documento y deben numerarse de acuerdo con el orden en que fueron citados en el texto. Las imágenes digitales deben ser legibles con una resolución no inferior a los 300 dpi, en formato JPG, tamaño 127 mm x 173 mm. Todas las figuras deben ser editables (no copiadas y pegadas de fuentes externas), a excepción de las que los autores cuenten con el permiso de reproducción; además, deben incluir una leyenda que indique claramente lo que se observa en la imagen y señalarlo con flechas. Las imágenes clínicas de rostros solo serán in-

cluidas si la imagen aporta información clínica relevante. En este sentido, se deberá respetar el anonimato de los pacientes y ajustarse a los principios éticos establecidos para los casos clínicos (omitir nombre, institución de salud, número de historia clínica, y tener la autorización del paciente o de su familia).

Estructura

Título. Debe ser claro, conciso y específico, señalando el conocimiento que aporta para los lectores (máximo 20 palabras).

Resumen. Texto breve señalando la relevancia clínica del caso, resaltando el mensaje que justifica la publicación (máximo 250 palabras). Debe ser estructurado, incluyendo las secciones de (i) Introducción, (ii) Caso clínico, (iii) Conclusiones. Se debe incluir un resumen en inglés (abstract) y de 3 a 5 palabras clave en español e inglés. Utilice para este propósito términos enlistados en *Medical Subjects Headings (MeSH) de la National Library of Medicine* (<https://www.nlm.nih.gov/mesh/meshhome.html>).

Introducción. En este apartado se debe presentar un breve contexto epidemiológico, fisiopatológico, clínico y terapéutico, con énfasis en el tópico y aporte del caso, finalizando con un párrafo sobre el propósito de la presentación del caso.

Caso clínico. Se debe presentar una breve reseña cronológica de la evolución clínica del paciente, incluir los antecedentes heredofamiliares, personales patológicos y no patológicos relevantes para la enfermedad y evolución clínica. Describir en detalle la sintomatología, los datos de la exploración física, los resultados de exámenes de laboratorio (incluir entre paréntesis los valores de referencia), exámenes de gabinete (incluir las imágenes que muestren hallazgos o datos clínicos relevantes de la enfermedad). Se debe narrar el proceso para llegar al diagnóstico. Describir el tratamiento, al mencionar los medicamentos se debe usar el nombre genérico y las dosis usadas.

Discusión. En este apartado se presentará un análisis del aporte del caso clínico, considerando su relevancia para la docencia y práctica clínica. Los autores deben resaltar los aspectos más relevantes del caso, contrastándolos con lo

reportado en la literatura, señalando las semejanzas y diferencias. También, se debe presentar una breve reseña sobre el estado del arte del conocimiento relativo al caso clínico.

Conclusiones. En este apartado se debe precisar la relevancia del caso clínico para el aprendizaje y la práctica clínica.

REVISIONES

Se publican artículos de revisión sobre el estado del arte del conocimiento en las modalidades de **Revisiones Narrativas y Sistemáticas** de temas relevantes y actuales de tópicos de Salud propuestos preferentemente por los editores y por invitación, aunque los autores también pueden sugerir el tópico, a través del envío de un resumen del tema y reseña curricular del autor.

Revisiones Narrativas. La estructura del artículo es libre, acorde con la temática. Resumen estructurado de un máximo de 250 palabras con los siguientes apartados (i) introducción, (ii) objetivo, (iii) desarrollo y (iv) conclusiones. Se debe incluir un resumen en inglés (abstract) y de 3 a 5 palabras clave en español e inglés. Utilice para este propósito términos enlistados en *Medical Subjects Headings (MeSH) de la National Library of Medicine* (<https://www.nlm.nih.gov/mesh/meshhome.html>). La extensión máxima del texto será de 5000 palabras. El manuscrito deberá incluir un cuadro de revisión analítica de los estudios más relevantes, con el propósito de hacer un análisis sobre el estado del arte del conocimiento, estableciendo conclusiones y perspectivas, ubicándose en el contexto de la formación y actualización académica de los lectores a quien va dirigido. También deberá incluir figuras o esquemas originales que integren y complementen el contenido del artículo. Tanto los cuadros como las figuras o esquemas deben aparecer al final del documento y numerarse de acuerdo con el orden en que fueron citados en el texto. El mínimo de referencias revisadas y citadas será de 50 y máximo de 100.

Revisiones Sistemáticas. La estructura es similar a la de un artículo original. Resumen estructurado de un máximo de 250 palabras con los siguientes apartados **(i) Introducción, (ii) objetivo, (iii) método, (iv) resultados, y (v) conclusiones.** Se debe incluir un resumen en inglés (abstract) y de 3 a 5 palabras clave. Uti-

lice para este propósito términos enlistados en *Medical Subjects Headings (MeSH) de la National Library of Medicine* (<https://www.nlm.nih.gov/mesh/meshhome.html>). La extensión máxima del texto será de 5000 palabras. El artículo debe tener la siguiente estructura: **Introducción** breve que presente el contexto de la temática y fundamente la pregunta o vacío relativo al estado del arte del conocimiento. **Material y métodos**, describir la ruta metodológica utilizada para la selección de los artículos revisados, especificando palabras clave y bases de datos consultadas (incluir un diagrama que muestre las estrategias, apegándose al diagrama de flujo de *PRISMA statement* (<http://www.prisma-statement.org/PRISMAStatement/>). **Resultados y discusión**, deberá incluir un cuadro de revisión sistemática de los estudios más relevantes (que debe colocarse al final del documento), con el propósito de hacer un análisis sobre el estado del arte del conocimiento, estableciendo conclusiones y perspectivas, ubicándose en el contexto de la formación y actualización académica de los lectores a quien va dirigido. **Conclusiones**, resaltar los hallazgos más relevantes identificados después del análisis.

EL BOLETÍN DE LA EVIDENCIA

Es un suplemento bimestral en que se publica un tópico de salud relevante sustentado en la evidencia. El texto debe ser presentado con un lenguaje de divulgación universitaria con fundamento científico, considerando el nivel académico de los lectores a quien va dirigido. Los temas de esta sección serán propuestos y desarrollados por profesores de las carreras y posgrados vinculados con la salud con la asesoría metodológica de los integrantes del “Programa para la Investigación Bibliográfica Científica sobre Salud (PIBCIS)”. La extensión máxima será de 1500 palabras y se deberán incluir una figura, esquema o cuadro.

RESEÑA DE LIBROS

Esta sección no es permanente, las reseñas de libros sobre tópicos de salud será solicitada por los editores, aunque también se recibirán propuestas de los autores. En este sentido, los autores no invitados, interesados en participar en esta sección antes de elaborar la reseña, debe-

rán enviar a los editores el tema propuesto con una breve justificación. La extensión máxima será de 500 palabras.

ARTE, LITERATURA, MÚSICA Y SALUD

Descripción de una obra de arte (pintura, fotografía o escultura), literatura o música relacionada con la salud. El autor deberá presentar en un lenguaje accesible la obra artística enfatizando la relación con la salud. Se podrá incluir hasta tres figuras de la imagen de la obra. La extensión máxima será de 1500 palabras.

REFERENCIAS

Las referencias se deben incluir acorde con los criterios del Estilo Vancouver (https://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html), listar con números arábigos progresivos al final del artículo considerando el orden de citación en el texto. No se deben citar referencias de documentos no publicados (excepto artículos en prensa), comunicaciones personales o incompletas (sin fecha, autor o páginas). Se anotarán hasta 6 autores, a partir del séptimo autor se agregará “*et al.*”, si el artículo tiene DOI (*Digital Object Identifier*) se debe incluir después de las páginas. Se incluirá el URL (*Uniform Resource Locator*) y liga (*link*) en el caso de referencias de artículos publicados en revistas electrónicas (exclusivamente). Las referencias deben ser actualizadas, por lo que por lo menos el 30% del total de las publicaciones citadas deben ser de revistas internacionales indizadas con factor de impacto de los últimos 5 años. Evitar en lo posible las citaciones de referencias de libros, solo incluir las que estén plenamente justificadas. En este sentido, no se debe anotar el número de edición cuando se trate de la “1ª Edición”, tampoco se debe incluir el número o año de la reimpresión ni el ISBN del libro.

Ejemplos:

Libro:

Kumate J, Gutiérrez G, Muñoz O, Santos JI. Manual de infectología clínica. 10ª ed. México: Méndez Editores;2001.

Capítulo de libro:

Hernández-Pozo MR, Torres NM, Coronado AO, Herrera GA, Castillo NP, Sánchez VA. Actitudes negativas hacia la vejez en población Mexicana: aspectos psicométricos de una escala. En: González-Celis RAL. Evaluación en psicogerontología. México: Manual Moderno; 2009. p.1-16.

Revista:

Artículo impreso

Gronthos S, Brahim J, Li W, Fisher LW, Cherman N, Boyde A, et al. Stem cell properties of human dental pulp stem cells. *J Dent Res*. 2002; 81(8):531-535. doi.org/10.1177/154405910208100806

Artículo electrónico:

Lee SW, Kim SY, Chang SH. Prevalence of feet and ankle arthritis and their impact on clinical indices in patients with rheumatoid arthritis: a cross-sectional study. *BMC Musculoskelet Disord*. 2019;20:420. doi: 10.1186/s12891-019-2773-z. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6737695/>

Artículo en prensa:

Muñoz D, Uzoije P, Reynolds C, Miller R, Walkley D, Pappalardo S, et al. Polypill for cardiovascular disease prevention in an underserved population. *N Engl J Med*. 2019, In Press. doi: 10.1056/NEJMoa1815359.

Tesis:

Altamirano BV. Efecto del ejercicio físico sobre el estrés oxidativo y la densidad mineral ósea en adultos mayores. Tesis para obtener el título de Químico Farmacéutico Biólogo. México: FES Zaragoza, UNAM; 2011.

Memoria de congreso:

Aburto LIA, Cardoso GMA, Ponce LML, Ríos BME, Contreras GN. Disminución de los niveles de glucosa a través de ejercicio y dieta en pacientes diabéticos. 12° Congreso de Investigación en la FES Zaragoza, UNAM. Ciudad de México: FES Zaragoza, UNAM; 2016. p. 66.

Casos y revisiones de salud



@RevistaCyRS



Facultad de Estudios Superiores Zaragoza,
Campus I. Av. Guelatao No. 66 Col. Ejército de Oriente,
Campus II. Batalla 5 de Mayo s/n Esq. Fuerte de Loreto. Col. Ejército de Oriente.
Iztapalapa, C.P. 09230 Ciudad de México
Campus III. Ex fábrica de San Manuel s/n, Col. San Manuel entre Corregidora y
Camino a Zautla, San Miguel Contla, Santa Cruz Tlaxcala.

<http://www.zaragoza.unam.mx>