

11227  
2ej-102



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

Facultad de Medicina  
División de Estudios de Postgrado  
Curso de Especialización en Medicina Interna  
Instituto Mexicano del Seguro Social  
Centro Médico "La Roza"

EFFECTO HIPOGLUCEMIANTE DE DIFERENTES DOSIS DE NOPAL  
(Opuntia streptacantha Lemoire) EN PACIENTES CON DIABETES  
MELLITUS TIPO II.

DRA. LILIA MARIBEL DEL VALLE MARTINEZ



I.M.S.S.

México, D.F.

1988

FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## ANTECEDENTES CIENTIFICOS

A partir de 1975 con Trowell en que se plantea que la deficiencia de fibras en la dieta está relacionada etiológicamente con la aparición de diabetes mellitus (1), se ha demostrado una relación directa con otras enfermedades como obesidad, hiperlipidemias, cardiopatía isquémica etc. y se han -- realizado numerosas investigaciones tendientes a -- valorar la utilidad de diferentes fibras como ayuda en el tratamiento de dichos padecimientos.

La palabra "fibra" implica una estructura lineal colocada en haces más o menos paralelos que dan resistencia a la tracción ya sea de una célula vegetal o animal. (2). Actualmente se acepta que el término fibra dietética se aplica a las sustancias vegetales que no son digeribles por las enzimas -- gastrointestinales humanas y que actúan modificando las características físicas del contenido intestinal e interfieren en la absorción de algunas -- sustancias como las sales biliares, el colesterol y la glucosa entre otras. Son ejemplo de fibras dietéticas la celulosa, hemicelulosa, pectina, mucílagos, gomas, alginatos etc. (3,4).

Las dietas ricas en carbohidratos y fibras así como baja en grasas promueven el control de la glicemia, mejorando el metabolismo de la glucosa sin incrementar la secreción de insulina e influyen en el metabolismo del colesterol y de los lípidos a nivel hepático y periférico (5).

Las fibras dietarias como el salvado, pectina y mucílago mejoran la tolerancia a la glucosa, disminuyen los niveles séricos de triglicéridos e insulina y el estudio de estas fibras ha dado pauta para la investigación de otros vegetales como el nopal como ayuda al tratamiento de la diabetes mellitus. (6,7,8,9). Los tallos (pencas) de nopal que se emplean en México como alimento para los seres humanos, administrados por vía bucal asados, disminuyen la glucemia de ayunas (14). Además de disminuir la elevación sérica de la glucosa que ocurre al administrar dextrosa, tanto en humanos (10,13), como en animales de experimentación (11).

En 1983 se reportó en humanos sanos, obesos y diabéticos tipo II, el uso del nopal de la especie Opuntia streptacantha Lemaire, encontrándose una disminución de la glucemia en forma significativa en los pacientes diabéticos, del colesterol en los tres grupos estudiados y de triglicéridos, colesterol beta y del peso corporal en los obesos y en -

los diabéticos (12). Esta propiedad del nopal se ha atribuido, en los seres humanos al contenido de fibras dietarias de esta planta (2,12), ya que la ingestión de 100 g. de tallos de nopal de la especie Opuntia streptacantha Lemaire no modificó la glucemia de ayuno, ni las pruebas de tolerancia a la glucosa administrada por vía intravenosa, y en cambio si la modificó al administrar la glucosa vía oral (15). Recientemente se reportó que la administración de 500g de nopal de la especie Opuntia streptacantha Lemaire disminuye en forma aguda las concentraciones séricas de glucosa (16). La acción hipoglucemiante del nopal se desconoce pero diferentes estudios concluyen que dicha acción puede estar condicionada a un retardo en la absorción intestinal de glucosa, presencia de enzima isomerasa de la glucosa 6 fosfato o tal vez secundario al efecto de hormonas hiperglucemiantes disminuidas (13) , o probablemente actúa únicamente interfiriendo la absorción de glucosa a nivel intestinal pero no se ha descartado que pueda contener alguna substancia con acción hipoglucemiante verdadera (14,15) ni tampoco se ha establecido cuál sea la dosis mínima necesaria para lograr un efecto hipoglucemiante significativo .

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La ingestión de dosis gigantes de 500g de nopal de la especie Opuntia streptacantha Lemaire disminuye la glucemia de ayuno en pacientes diabéticos tipo II (16).

No existen estudios de dosificación controlados que permitan determinar la dosis necesaria para lograr un efecto hipoglucemiante en paciente diabéticos no insulino dependientes.

## HIPOTESIS

La magnitud del efecto hipoglucemiante del nopal de la especie Opuntia streptacantha Lemaire está en relación directa con la dosis ingerida.

## OBJETIVO

El presente estudio tiene como finalidad el --  
comparar el efecto hipoglucemiante de diferentes -  
dosis de nopal de la especie Opuntia streptacantha  
Lemaire en pacientes diabéticos tipo II .

## MATERIAL Y METODO

Se estudiaron 8 pacientes diabéticos tipo II -  
sin nefropatía, infección o hepatopatía, tratados-  
con dieta y/o hipoglucemiantes orales, de ambos se  
xos y que estuvieron de acuerdo en someterse al es  
tudio. Se suspendieron los hipoglucemiantes orales  
48 horas antes del estudio, y éste se realizó pos-  
terior a 12 horas de ayuno. Al azar y separadas en  
tre sí, se realizaron 4 pruebas a cada paciente:

- 1.- Administración de 400ml de agua.
- 2.- Ingestión de 100g de nopal (Opuntia streptacan  
tha Lemaire) peso en crudo y previamente asado.
- 3.- Ingestión de 300g de nopal de la misma especie  
y en iguales condiciones físicas.
- 4.- Ingestión de 500g de nopal Opuntia streptacan  
tha Lemaire.

A cada paciente se le colocó un miniset No.19 - con solución fisiológica para mantener vena permeable y de este sitio tomar las muestras necesarias.

En todos los pacientes y en las 4 pruebas se tomó una muestra de 5 ml de sangre a los cero, 60, - 120 y 180 minutos posterior a la ingesta ya fuese de agua o de nopal. Posteriormente se realizó una determinación de la glucemia sérica mediante un reflectómetro marca ANES Glucomiter II, modelo 5550, serie 151030. Y de la muestra tomada, posterior a centrifugación por 10 min. se obtuvo el suero el que se dividió en 2 tubos; uno de ellos para determinar la glucosa sérica por el método de glucosa oxidasa y el otro se congeló a menos 20 grados, para posteriormente determinar la insulina.

Para el análisis de los resultados se utilizó la prueba de "t" pareada y una prueba de correlación de Pearson. En la prueba de "t" se consideró significativa una p menor de 0.05 de dos colas.

## RESULTADOS

Se estudiaron en total 8 pacientes, 4 correspondieron al sexo femenino (50%) y 4 al masculino (50%). La edad promedio fue de 60 años (rango de 49-68 años), el tiempo de evolución de la diabetes tipo II fue de 3.7 años en promedio (rango de 3 meses a 6 años). (tabla 1).

Después de la ingestión de 400 ml de agua, los niveles séricos de glucosa a los 0, 60, 120, 180 minutos fue similar con una media de  $124.5 \pm 49$ ,  $132.3 \pm 46.5$ ,  $133.1 \pm 47.1$  y de  $122.1 \pm 54$  mg/dl respectivamente. (tabla 2). En cuanto al descenso de la glucemia con respecto al minuto cero, no se consideró significativa en ninguna de las determinaciones ( $p=NS$ ) (tabla 3).

Para la prueba número 2 (ingestión de 100g de tallos de Op.strep.Lem) los niveles séricos de glucosa a los 0, 60, 120 y 180 minutos fueron de  $124.6 \pm 46.2$ ,  $135.8 \pm 56.8$ ,  $118.0 \pm 47.8$  y de  $114.6 \pm 40.5$  mg/dl respectivamente (tabla 4) y el descenso de la glucemia con respecto al minuto 0 a los 60 min. no fue significativo encontrándose un incremento del 9%, a los 120min. el descenso de la glucemia con respecto al minuto 0 fue de 4.5% y de 8% a los 180 min. considerándose ambos valores significativos estadísticamente con una  $p$  menor de 0.05 (ta-

bla 5).

Para la prueba 3 ( ingestión de 300 g de nopal), los niveles séricos de glucosa encontrados al minuto 0, 60, 120 y 180 fueron de  $162.7 \pm 72.4$ ,  $134.0 \pm 78.1$ ,  $136.7 \pm 73.2$  y de  $132.6 \pm 70.7$  mg/dl respectivamente. (tabla 6). Y el descenso observado en la glucemia con respecto al minuto cero fué de  $28.7 \pm 22.1$  mg/dl (17.6%) con una p menor de 0.01 a los 60 min. A los 120 min. el descenso fué de  $26 \pm 25.6$  mg/dl (17.9%) -- con una p menor de 0.05 y a los 180 min. el descenso de la glucemia fué aún más evidente siendo de --  $30.1 \pm 30.7$  mg/dl (18.5%) con una p menor de 0.001 . (tabla 7). Y finalmente para la prueba 4 (ingestión de 500g. de nopal asado Opuntia streptacantha Le - maire) se demostró una disminución de los niveles séricos de glucosa a los 60, 120 y 180 min. con valores de  $121.1 \pm 50.9$ ,  $113.1 \pm 59.2$  y  $102.6 \pm 46$  mg/dl respectivamente, con una media basal de  $149.3 \pm 49.7$  mg por dl. El descenso de la glucemia con respecto al minuto 0 fué significativo a los 60, 120 y 180 min. con valores de  $28.2 \pm 10.8$  mg/dl (18.8%) y p menor de 0.001 a los 60 min. ,  $36.2 \pm 20.5$  mg/dl (24.2%) con p menor de 0.001 a los 120 min. y de  $46.7 \pm 18.5$  mg/dl (31.2%) con p menor de 0.001 a los 180 min. posterior a la ingesta del nopal. (tabla 8 y 9).

En la tabla 10 , figura 1 se resume el descenso de la glucemia con respecto al minuto cero con diferentes dosis de nopal de la especie Opuntia streptacantha Lemaire .

La correlación entre la dosis de nopal ingerida y la magnitud de la hipoglucemia fué significativa con una  $r = 0.690$  y una  $p$  menor de 0.001 (figura - 2 ).

Tabla 1

EFFECTO HIPOGLUCEMIANTE DE DIFERENTES DOSIS DE NOPAL ( *Opuntia Streptacantha* Lemaire ) EN PACIENTES CON DM TIPO II .

Paciente	CARACTERISTICAS DE LOS PACIENTES			
	SEXO	EDAD	EVOL. DM.	TRATAMIENTO
1	M	64 años	2 7/12	DIETA
2	F	68	3/12	DIETA
3	F	62	3 años	HO/DIETA
4	F	57	6	"
5	F	52	2	"
6	M	60	6	"
7	M	49	6	"
8	M	68	6	HO
N=8	50% ♀ 50% ♂	$\bar{X} = 60$	$\bar{X} = 3.7$	

Tabla 2

**NIVELES SERICOS DE GLUCOSA EN DIABETICOS TIPO II  
DESPUES DE LA INGESTION DE 400 ml. DE AGUA**

Paciente	M I N U T O S			
	CERO	60	120	180
1	95	121	115	96
2	138	141	143	122
3	116	120	110	113
4	71	82	79	83
5	75	85	104	87
6	194	198	200	200
7	107	108	108	66
8	200	204	208	210
$\bar{X}$	124.5	132.3	133.1	122.1
$\pm$ SD	49.6	46.5	47.1	54.0

Valores expresados en mg/dl

Tabla 3

DESCENSO DE LA GLUCEMIA CON RESPECTO AL MINUTO CERO  
EN LA PRUEBA TESTIGO

Agua	M I N U T O S			
	CERO	60	120	180
400 ml.	124.6 ± 49.6	132.3 ± 46.5	133.1 ± 47.1	122.1 ± 54
$\bar{d}$ vs 0		-7.8 ± 8	-86 ± 11.1	2.3 ± 18.2
%		(+6.2)	(+6.9)	(1.8)
P		NS	NS	NS

Valores expresados en mg/dl, medio ± S.E.M.

 $\bar{d}$  vs 0 = diferencia con respecto al minuto 0.

Tabla 4

NIVELES SERICOS DE GLUCOSA EN DIABETICOS TIPO II  
 DESPUES DE LA INGESTION DE 100 gr. DE NOPAL  
Opuntia Streptacantha Lemaire .

Paciente	M I N U T O S			
	CERO	60	120	180
1	78	79	65	83
2	136	134	137	96
3	101	124	97	96
4	108	113	109	107
5	96	94	77	88
6	184	234	176	167
7	90	97	91	90
8	204	212	199	190
$\bar{X}$	124.6	135.8	118.0	114.6
$\pm$ SD	46.2	56.8	47.8	40.5

Valores expresados en mg/dl

Tabla 5

DESCENSO DE LA GLUCEMIA CON RESPECTO AL MINUTO CERO CON DIFERENTES DOSIS DE NOPAL *Opuntia Streptacantha* Lemaire.

Dosis (g)	M I N U T O S			
	CERO	60	120	180
100	124.6 ± 46.2	135.8 ± 56.8	118 ± 47.8	114.6 ± 40.6
$\bar{d}$ vs 0		-11.25 ± 17.5	5.7 ± 7.3	10 ± 14.1
%		( + 9%)	( 4.5%)	( 8 )
P		NS	<0.05	<0.05

Valores expresados en mg/dl, media ± S.E.M.  
 $\bar{d}$  vs 0 = diferencia con respecto al minuto 0.

Tabla 6

NIVELES SERICOS DE GLUCOSA EN DIABETICOS TIPO II  
DESPUES DE LA INGESTION DE 300 gr. DE NOPAL  
Opuntia Streptacantha Lemaire .

Paciente	M I N U T O S			
	CERO	60	120	180
1	100	70	81	75
2	183	130	128	143
3	98	100	87	92
4	172	110	96	96
5	110	83	96	85
6	215	203	213	190
7	118	79	108	100
8	306	297	285	280
$\bar{X}$	162.7	134.0	136.7	132.6
$\pm$ SD	72.4	78.1	73.2	70.7

Valores expresados en mg/dl

Tabla 7

DESCENSO DE LA GLUCEMIA CON RESPECTO AL MINUTO CERO CON DIFERENTES DOSIS DE NOPAL *Opuntia Streptacantha* Lemaire .

Dosis (g)	M I N U T O S			
	CERO	60	120	180
300	182.7 ± 72.4	134 ± 78.1	136.7 ± 73.2	132.6 ± 70.7
$\bar{d}$ vs 0		28.7 ± 22.1	26 ± 25.6	30.1 ± 20.7
%		(17.6)	(15.9)	(18.5)
P		<0.01	<0.05	<0.001

Valores expresados en mg/dl, media ± S.E.M.

$\bar{d}$  vs 0 = diferencia con respecto al minuto 0.

Tabla 8

NIVELES SERICOS DE GLUCOSA EN DIABETICOS TIPO II  
 DESPUES DE LA INGESTION DE 500 gr. DE NOPAL  
*Opuntia Streptacantha* Lemaire.

Paciente	M I N U T O S			
	CERO	60	120	180
1	145	106	83	77
2	148	99	79	77
3	114	87	72	71
4	114	93	76	68
5	111	86	87	93
6	208	192	185	170
7	113	93	93	83
8	242	213	230	182
$\bar{X}$	149.3	121.1	113.1	102.6
$\pm$ SD	49.7	50.9	59.2	46.0

Valores expresados en mg/dl

Tabla 9

DESCENSO DE LA GLUCEMIA CON RESPECTO AL MINUTO CERO CON DIFERENTES DOSIS DE NOPAL *Opuntia Streptacantha* Lemaire .

Dosis (g)	M I N U T O S			
	CERO	60	120	180
500	149.3 ± 49.7	121.1 ± 50.9	113 ± 59.7	102.6 ± 46.0
$\bar{d}$ vs 0		28.2 ± 10.8	36.2 ± 20.5	46.7 ± 18.5
%		{ 18.8 }	{ 24.2 }	{ 31.2 }
P =		< 0.001	< 0.001	< 0.001

Valores expresados en mg/dl, media ± S. E.M.

$\bar{d}$  vs 0 = diferencia con respecto al minuto 0

Tabla 10

EFFECTO HIPOGLUCEMIANTE DE DIFERENTES DOSIS DE NOPAL  
(*Opuntia Streptacantha* Lemaire) EN PACIENTES CON  
DM TIPO II.

DIFERENCIA DE LA GLUCEMIA RESPECTO AL MINUTO CERO

Dosis de NOPAL (gr.)	M I N U T O S		
	60	120	180
CERO	+ 7.8 ± 8	+ 8.6 ± 11.1	- 2.3 ± 18.2
100	+ 11.2 ± 17.5	- 6.7 ± 7.3*	- 10.0 ± 14.1*
300	- 28.7 ± 22.1**	- 26.0 ± 25.6*	- 30.1 ± 20.7***
500	- 28.2 ± 10.8***	- 36.2 ± 20.5***	- 46.7 ± 18.5***

P < 0.05 = \*

P < 0.01 = \*\*

P < 0.001 = \*\*\*

Fig. 1

% DE DESCENSO DE LA GLUCEMIA CON DIFERENTES DOSIS DE  
Opuntia streptacantha Lem.

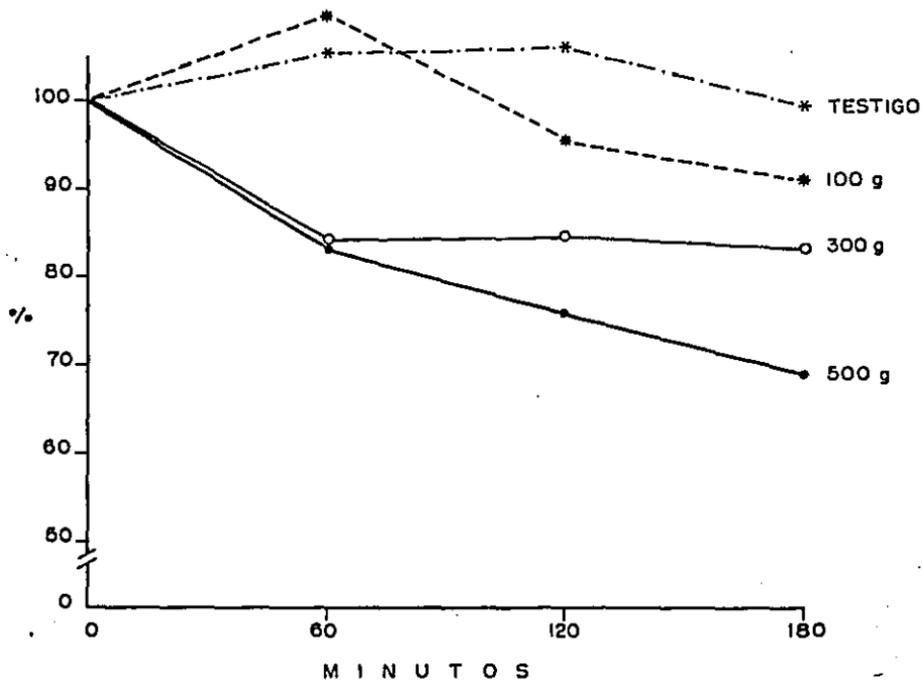
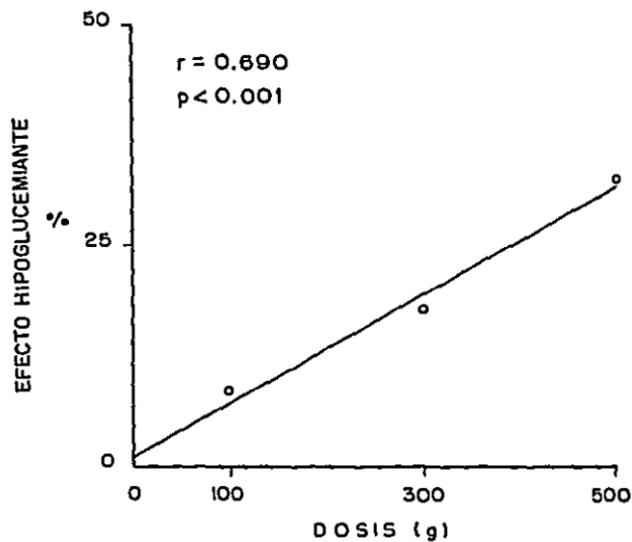


Fig. 2

RELACION ENTRE EL EFECTO HIPOGLUCEMIANTE Y LA DOSIS  
DE Opuntia streptacantha Lem.



## DISCUSION

Las fibras dietarias pueden interferir en la absorción intestinal de los alimentos a través de diversos mecanismos teóricos:

- A) Entre más fibras dietarias aumenta el volúmen de los alimentos ingeridos y el tiempo que tarda su ingestión.
- B) Prolongan el vaciamiento gástrico provocando un retardo en la llegada de los nutrientes al intestino, y de su absorción.
- C) Pueden disminuir la disponibilidad de enzimas y sales, ya sea por dilución o atrapamiento.
- D) Atrapando directamente a los glúcidos y disminuyendo su disponibilidad para su absorción. (17)

Una de las fibras de mayor uso en México es el nopal. Previamente se ha demostrado que la ingestión de ésta fibra dietaria logra disminuir la elevación de glucosa sanguínea debida a la administración de dextrosa (15). Además de que dosis gigantes de 500g de nopal de la especie Opuntia streptacantha Lemaire administrado por vía bucal en ayunas en pacientes diabéticos tipo II, ocasiona un descenso significativo de la glucemia, probando que poseó una acción hipoglucemiante verdadera. (16)

Los resultados de esta investigación concuerdan con las investigaciones en animales diabéticos(11), así como con estudios previos en los cuales se demostró que la ingestión de Opuntia streptacantha - Lemaire, disminuye los niveles séricos de glucosa en diabéticos tipo II (12,15,16), y en individuos sanos reduce la elevación máxima de glucemia en las pruebas de tolerancia a la glucosa por vía oral (13,14,15,17). Pero al administrarse diferentes dosis de nopal en individuos sanos, a pesar de incrementar la dosis, no se obtuvieron efectos mayores sobre la glucemia en la prueba de tolerancia a la glucosa por vía oral(17). Estos resultados difieren de los obtenidos en la presente investigación, ya que demostramos que a dosis creciente de Opuntia streptacantha Lemaire ingerida, mayor era el efecto hipoglucemiante logrado (  $p$  menor de 0.05 para la prueba de ingestión de 100g de nopal, 0.01 para 300 gramos y  $p$  menor de 0.001 para la prueba de ingestión de 500g de Op.sp..). El mecanismo de la acción hipoglucemiante de Opuntia streptacantha Lemaire no se conoce, sin embargo, al parecer no depende de la insulina, al menos en animales, como se observó en conejos con diabetes por pancreatectomía y con niveles séricos de insulina de cero, por lo que la acción del nopal sobre los niveles séricos de insulina puede ser en parte independiente de las --

concentraciones séricas de glucosa.(17)

En nuestro estudio no determinamos insulina, por lo que no podemos aportar más datos de los ya obtenidos en estudios previos. Pero sí demostramos que en diabéticos tipo II, la magnitud de la acción hipoglucemiante de Opuntia streptacantha Lemaire es dependiente de la dosis administrada; ya que a mayor dosis ingerida, la disminución de la glucemia sérica fué más significativa (como se muestra en la tabla 10, figura 1 y 2).

Dado que Opuntia streptacantha Lemaire disminuyó la glucemia de ayuno, es posible que además de interferir con la absorción a nivel intestinal, -- pueda tener alguna o algunas sustancias con acción hipoglucemiante, independientemente del efecto de fibra.

## BIBLIOGRAFIA

1. TROWELL HC, WOODGREEN, FORDINGBRIDGE. Dietary-fiber hypothesis of the etiology of diabetes mellitus. *Diabetes* .1975;24(8):762-65.
2. FRATI MUNARI AC, FERNANDEZ HARP JA. Las fibras dietéticas. *Rev. Méd. INSS(Méx)*.1984;22:75-77.
3. EASTWOOD MA., PASSMORE R. Dietary fibre. *Lancet*.1983;23:202-5.
4. ANDERSON JW, GUSTAFSON NJ. Type II diabetes: Current nutrition management concepts. *Geriatrics* .1986;41(8):28-38.
5. ALBRINK MJ. Dietary fiber, plasma insulin and obesity. *Am.J.Clin.Nutr*.1978;31:5217 .
6. JENKINS DJA, TAYLOR RH, WOLEWER TMS. The diabetic diet, dietary carbohydrate and difference in digestibility. *Diabetologia*.1982;23:477 .
7. SMITH ULF. Effect of different fiber on glucose and lipid levels in diabetic subjects. *Acta Med Scand(suppl)*.1983;671:87-90 .
8. HENRIETTE P. Dietary fibre in the diabetic diet. *Acta Med Scand(suppl)*.1983;671:91-3 .
9. TARUN R, MANSELL K, KNIGHT L. Long-term effects of dietary fiber on glucose tolerance and emptying in noninsulin-dependent diabetic patients

Am J Clin Nutr.1983;37:376-81 .

10. IBANEZ CAMACHO R, ROMAN RAMOS R. Efecto hipoglucemiante del nopal. Arch Invest Med(Méx).- 1979;10:223-30 .
11. IBANEZ CAMACHO, MECKES LOZOYA M. Efecto de un producto semipurificado de Opuntia strep.(nopal) sobre la glucemia y trigliceridemia del conejo. Arch Invest Med (Méx).1983;14:437-43.
12. FRATI MUNARI, FERNANDEZ HARP JA, DE LA RIVA H; ARIZA ANDRACA R., TORRES M. Efecto del nopal (Op.sp.) sobre los lípidos séricos, la glucemia y el peso corporal. Arch Invest Med(Méx) 1983;14:117-25 .
13. FRATI MUNARI, FERNANDEZ HARP JA, BAÑALES HAN, ARIZA ANDRACA R. Disminución de glucosa e insulina sanguíneas por nopal(Op.sp.). Arch Invest Med(Méx).1983;14: 269-74 .
14. FERNANDEZ HARP JA, FRATI MUNARI AC, CHAVEZ \_\_\_ NEGRETE A, DE LA RIVA H, MERES GOMEZ. Estudios hormonales en la acción del nopal sobre la prueba de tolerancia a la glucosa. Rev. Med - IMSS(Méx).1984;22:387-90 .
15. FRATI MUNARI AC, YEVEER A, ISLAS ANDRADE S, ARIZA ANDRACA R, CHAVE NEGRETE A. Estudios sobre el mecanismo de la acción "hipoglucemiante" del nopal. Arch Invest Med(Méx).1987;18:-

7-12.

16. FRATI MUNARI AC, GORDILLO BE, ALTAMIRANO P, ARIZA ANDRACA R, CHAVEZ NEGRETE A, BASALES HAN .  
Hypoglycemic effect of Opuntia streptacantha-  
Lemaire in NIDDM. Diabetes Care. 1988;11:63-66.
17. FRATI MUNARI AC, QUIROZ LAZARO JL, ALTAMIRANO  
BUSTAMANTE, ARIZA ANDRACA R, BASALES HAN, ISLAS  
ANDRADE. Arch Invest Med (Méx). ACEPTADO.