

11227
44



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

HOPITAL GENERAL "DR. MANUEL GEA GONZALEZ"
DIRECCION DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION

TESIS

**ANGIOGENESIS: NIVELES SERICOS DE FACTOR DE
CRECIMIENTO VASCULAR ENDOTELIAL EN
PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE**

TESIS PARA OBTENER EL TITULO DE :
MEDICO ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

PRESENTA:
DRA. YAZMIN DE LA GARZA NEME



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ASESOR DE TESIS
DR. RICARDO ORTIZ GARCIA

FEBRERO 2004



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.

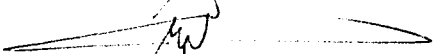
Universidad Nacional Autónoma de México


Tesis de Posgrado de Medicina Interna

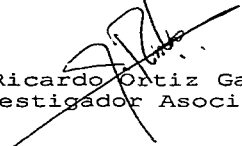
**Angiogénesis: Niveles séricos de Factor de Crecimiento
Vascular Endotelial en pacientes con Artritis Reumatoide**

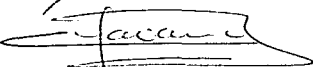
Alumno: ~~Dra. Yazmin De La Garza Neme~~

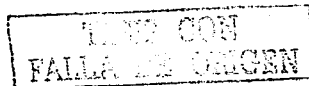

Dra. Ana Flisser Steinbruch
Directora de Investigación


Dr. Germán Fajardo Dolci
Director de Enseñanza


Dr. Rogelio Zacarías Castillo
Profesor titular del curso de Medicina Interna


Dr. Ricardo Ortiz García
Investigador Asociado


Dra. Carmen Navarro González
Investigador Asociado





VEGF en pacientes con AR

Título

Angiogénesis: Niveles séricos de Factor de Crecimiento Vascular Endotelial en pacientes con Artritis Reumatoide.

Angiogenesis: Vascular Endothelial Growth Factor in patients with Rheumatoid Arthritis

Título corto

VEGF en pacientes con AR

Autores

¹Yazmín de la Garza-Neme, ²Carmen Navarro-González, ³Ricardo Ortiz-García

¹Residente 4° Medicina Interna, Hospital General "Dr. Manuel Gea González"

²Reumatóloga e Investigadora, Biología Molecular, Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER).

³Reumatólogo, Hospital General "Dr. Manuel Gea González"

Correspondencia: Dra. Yazmín De La Garza-Neme. Calzada de Tlalpan 4800, Col. Toriello Guerra, Hospital General "Dr. Manuel Gea González", México D.F., C.P. 14000. Departamento de Medicina Interna, 5° Piso. Tel. 56 65 35 11 Ext. 109.

E-mail: yazneme@aol.com

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

VEGF en pacientes con AR**Resumen**

Objetivo: Determinar niveles séricos de factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) en relación al índice de actividad, severidad y presencia de manifestaciones extraarticulares en pacientes con Artritis Reumatoide (AR).

Diseño: Estudio abierto, comparativo y prospectivo.

Pacientes y métodos: Se evaluaron clínicamente 27 pacientes con AR, de los cuales se obtuvieron muestras séricas. Se determinaron niveles de VEGF por medio de ELISA.

Resultados: Se encontró correlación entre los niveles de VEGF y el número de articulaciones inflamadas, pero no hubo correlación con los índices de actividad establecidos. El grupo B tuvo una concentración de VEGF promedio de 573.4 ± 205.8 pg/ml, la cual fue significativamente mayor que los controles y el grupo A (136.3 ± 115.8 ; $p < 0.001$ y 137.28 ± 87.1 ; $p < 0.001$) respectivamente. El grupo B tuvo un promedio de articulaciones inflamadas mayor al grupo A (19.4 ± 11.4 y 7.8 ± 6 ; $p < 0.001$). Estos hallazgos mostraron una correlación estadísticamente significativa entre los niveles de VEGF y el número de articulaciones inflamadas en ambos grupos.

Conclusión: Estos hallazgos sugieren al VEGF como un importante marcador de actividad en pacientes con AR, así mismo lo implican en la inflamación articular persistente.

Palabras clave: Artritis Reumatoide, Factor de crecimiento vascular endotelial, índice de actividad, angiogénesis.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

VEGF en pacientes con AR**Summary**

Objective: To evaluate Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) levels in relation to disease activity, severity and the presence of extrarticular manifestations in Rheumatoid Arthritis (RA).

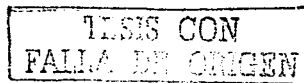
Design. Prospective, comparative, open study.

Patients and methods: Twenty seven patients with RA underwent a clinical evaluation at the time serum samples were obtained. VEGF levels were measured using highly sensitive enzyme-linked immunosorbent assay.

Results: VEGF levels were found to correlate with the swollen joint count, not with disease activity score. Group B patients had a mean serum VEGF concentration of 573.4 ± 205.8 pg/ml, which was significantly higher than control subjects and Group A (136.3 ± 115.8 ; $p < 0.001$ and 137.28 ± 87.1 ; $p < 0.001$) respectively. Group B had a mean swollen joint count higher than Group A (19.4 ± 11.4 and 7.8 ± 6 ; $p < 0.001$). There was a significant correlation between the VEGF levels and the swollen joint count in both groups.

Conclusion: These data suggest that serum VEGF levels may be valuable as a marker of disease activity in patients with RA. These findings implicate VEGF in the persistence of inflammatory arthritis.

Key Words: Rheumatoid Arthritis, Vascular Endothelial Growth Factor, Disease Activity Score, Angiogenesis.



VEGF en pacientes con AR**Introducción**

La Artritis Reumatoide (AR) se caracteriza por inflamación y destrucción sinovial persistentes.¹ El daño erosivo a la articulación se asocia con una gran proliferación de la sinovial, llamada comúnmente pannus, y a la invasión de éste hacia el cartilago y al hueso subcondral. La formación de una red vascular ("angiogénesis") juega un papel crítico en varios padecimientos, y en el caso de la AR es considerada primordial para la formación del pannus y como vía de entrada de células y moléculas a la lesión en desarrollo.² Diversos factores pro-angiogénicos han sido detectados en tejido sinovial de pacientes con AR, sin embargo, la identificación del factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) como un factor selectivo celular, así como su localización dentro de la membrana sinovial, sugieren que esta citocina tiene un papel único en la patogénesis de la AR.³⁻¹⁰ La angiogénesis sinovial se cree es desencadenada por la combinación de hipoxia tisular y disregulación entre factores inhibidores y/o pro-angiogénicos.^{11,12}

Niveles elevados de VEGF han sido detectados en suero y líquido sinovial por varios autores previamente en pacientes con AR temprana y crónica.¹³⁻¹⁵ Estudios que preceden al nuestro sugieren al VEGF como un indicador de actividad de la enfermedad;

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

VEGF en pacientes con AR

concepto valioso, ya que los pacientes con AR son un grupo heterogéneo con daño articular variable.^{16,17}

En el presente estudio abierto, comparativo y prospectivo, se investigó la existencia de correlación entre los niveles séricos de VEGF y diversas características clínicas y de laboratorio de pacientes con AR.

Nuestros hallazgos sugieren que la citocina proangiogénica VEGF es protagónica en la inflamación articular persistente.

CON
FALLA DE ORIGEN

VEGF en pacientes con AR**Material y métodos**

Pacientes. Se incluyeron un total de 27 pacientes con AR en la Consulta Externa de Reumatología del Hospital General "Dr. Manuel Gea González" SSA, México D.F. El diagnóstico de AR se hizo de acuerdo a los criterios del Colegio Americano de Reumatología (n=27).¹⁸ Se obtuvieron muestras séricas de cada uno de los pacientes previo consentimiento. Al momento de la toma de muestra se obtuvieron los siguientes datos: edad, sexo, tiempo de evolución, presencia de manifestaciones articulares y extraarticulares, fuerza de prensión, número de articulaciones afectadas, escala de dolor, tratamiento establecido, clase funcional de acuerdo al ACR¹⁹, niveles de: Factor Reumatoide, velocidad de sedimentación globular y hemoglobina. Se calculó el índice de actividad de la enfermedad de acuerdo a Mallya RK.²⁰ Se excluyeron pacientes con enfermedades concomitantes en las cuales la angiogénesis fuese el principal mecanismo patogénico (Cáncer, Diabetes Mellitus, Cardiopatía isquémica y otras enfermedades isquémicas).

Además de los pacientes con AR, se incluyeron 8 controles sanos a los cuales se les tomó muestra de sangre previo consentimiento. Todas las muestras séricas fueron centrifugadas y almacenadas a -20°C hasta la realización del ensayo.

TRABAJADO CON
FALLA DE SERBEN

VEGF en pacientes con AR

Determinación de niveles séricos de VEGF por (ELISA) Enzyme-linked immunosorbent assay. Los niveles de VEGF fueron medidos por ELISA con un kit comercial (Quantikine; R&D Systems, Abingdon, UK). Este sistema utiliza microplacas con pozos precubiertos con anticuerpos monoclonales y un anticuerpo policlonal conjugado específico para VEGF. Para cada análisis, se utilizaron 100µl de muestra sérica. Para obtener la curva estándar se utilizó VEGF humano recombinado a diversas concentraciones. Todos los análisis y calibraciones se hicieron por duplicado. Las densidades ópticas fueron determinadas por lector de microplacas a 450 nm (Multiskan Bichromatic type 348; Labsystems). Las concentraciones se reportaron en pg/ml. Todos los experimentos fueron realizados en el laboratorio de Biología Molecular del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER) bajo la tutela de la Dra. Carmen Navarro.

Análisis estadístico. Se utilizaron pruebas paramétricas y no paramétricas para el análisis de la información. Se utilizó el programa inerSTAT-a versión 1.3. Cuando los datos tuvieron una distribución paramétrica se utilizó la prueba t de Student.

LENS CON
FALLA DE ORIGEN

VEGF en pacientes con AR**Resultados**

Características de los pacientes. Las características demográficas de los pacientes en estudio se señalan en la Tabla 1. Todos los pacientes cumplieron con los criterios del ACR para AR. El promedio de edad de los pacientes fue de 46.30 ± 12.29 años. Para el grupo control el promedio de edad fue de 31.13 ± 10.08 años, sin diferencia significativa entre los grupos ($p = 0.003$). De los 27 pacientes con AR, sólo uno de ellos era hombre. En el grupo control se encontraron tres hombres y cinco mujeres. Una vez realizada la determinación de VEGF por ELISA, tomando en cuenta el promedio de las concentraciones encontradas en el grupo control (136 ± 115 pg/ml), se determinó un punto de corte, siendo éste de 300 pg/ml. Una vez determinado el punto de corte, se dividió la muestra en dos grupos de acuerdo a los niveles de VEGF, entre los pacientes con concentraciones menores y mayores de 300 pg/ml. Fueron catorce los pacientes que tuvieron concentraciones séricas de VEGF menores de 300 pg/ml (Grupo A) y trece pacientes con concentraciones mayores a los 300 pg/ml (Grupo B). El promedio del tiempo de evolución de la enfermedad fue de 7.8 ± 6 años para el grupo A y de 10.7 ± 11.9 años para el grupo B, sin diferencia significativa ($p = 0.40$). Así mismo no se observaron diferencias entre ambos grupos en relación a los niveles de factor reumatoide ($p = 0.079$), velocidad de sedimentación globular ($p = 0.95$), índice de actividad ($p = 0.21$). En cuanto a la presencia de

100% CON
FALLA DE REGISTRO

VEGF en pacientes con AR

manifestaciones extraarticulares, tanto el grupo A como el B presentaron el mismo número de pacientes con nódulos reumatoideos. A excepción de una paciente del grupo A, el resto de los pacientes estaba recibiendo tratamiento con modificadores de la enfermedad, como monoterapia o tratamiento combinado, sin existir diferencias entre grupos. No se encontró correlación entre los niveles séricos de VEGF y los niveles de FR, VSG, índice de actividad, clase funcional y presencia o no de manifestaciones extraarticulares (información no mostrada).

En el grupo A, el promedio de la concentración de VEGF fue de 137.28 ± 87.1 pg/ml y en el grupo B fue de 573.4 ± 205.8 pg/ml (Figura 1). Entre el grupo A y el grupo control no se observó diferencia estadísticamente significativa ($p = 0.98$), sin embargo entre el grupo A y el grupo B la diferencia fue significativa con un valor de $p < 0.0001$. El promedio de articulaciones inflamadas en el grupo A fue de 7.5 ± 4.8 y en el grupo B fue de 19.4 ± 11.4 , con un valor de $p < 0.0006$. Se observó correlación significativa entre los niveles de VEGF y el número de articulaciones inflamadas en ambos grupos (en el grupo A; r de Pearson = 0.502 y en el grupo B; r de Pearson = 0.731). (Figura 2).

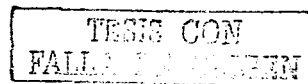
TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

VEGF en pacientes con AR**Discusión**

El VEGF ha sido implicado como un estímulo particularmente importante para el desarrollo de neovascularización en Artritis Reumatoide. Dada la importancia de la angiogénesis para la persistencia de la sinovitis, el VEGF se ha convertido en indicador de actividad de la enfermedad. Estudios previos han demostrado que la concentración de este factor de crecimiento a nivel sinovial tiene un valor predictivo en relación a la cronicidad de la enfermedad; sin olvidar que este factor también es liberado por otros tejidos.

Otros autores han mostrado que existe correlación entre los niveles séricos de VEGF y los índices de actividad de la enfermedad. En nuestro estudio, los hallazgos han sido consistentes con reportes previos en algunos aspectos. En este estudio no hubo correlación entre los niveles de séricos de VEGF y niveles de VSG y/o FR, correlación encontrada significativa por otros autores.^{15,18} De igual manera, no hubo asociación entre el índice de actividad de la enfermedad y concentraciones de VEGF. Este último hallazgo debe ser interpretado cautelosamente, debido a la existencia de diversos índices para determinar el grado de actividad. La relevancia de este resultado radica principalmente en la necesidad de desarrollar un índice estándar. Si bien, existe correlación significativa entre el número de articulaciones inflamadas y la concentración sérica de VEGF, no olvidar que el



VEGF en pacientes con AR

proceso de angiogénesis es primordialmente local y que el empleo de fármacos modificadores de la enfermedad puede disminuir la expresión tanto de VEGF como de otras citocinas involucradas en él; por lo que las concentraciones séricas de este factor de crecimiento pueden verse modificadas.

El índice de actividad que fue utilizado en este estudio, es uno de los más comunes; consta de seis variables y entre ellas se encuentra el número de articulaciones inflamadas. A pesar de incluir parámetros como la presencia de rigidez matutina, escala de dolor, la fuerza de prensión, niveles de VSG y Hemoglobina; no reflejó el estado articular real.

TEJIS CON
FALLA DE ORIGEN

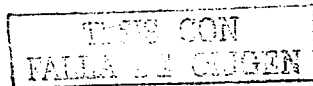
VEGF en pacientes con AR**Referencias Bibliográficas**

1. Ruddy: Kelly's Textbook of Rheumatology, 6th ed., 2001 W.B. Saunders Company. Capítulo 64: Etiology and Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis; 921-993.
2. Paleolog EM, Angiogenesis: a critical process in the pathogenesis of RA—a role for VEGF? Editorials. British Journal of Rheumatology 1996; 35:917-920.
3. Unemori EN, Amento EP. Role of cytokines in rheumatoid arthritis. En: Aggarwall BB, Puri RK, eds. Human Cytokines. Their role in disease and therapy. Boston. Blackwell Science, 1995; 217-236.
4. Koch AE, The role of angiogenesis in rheumatoid arthritis: recent developments. Ann Rheum Dis, 59 (Suppl I). November 1, 2000.i65-i71.
5. Firestein GS, Starving the synovium: angiogenesis and inflammation in rheumatoid arthritis. J Clin Invest, 103(1). January 1999. 3-4.
6. Paleolog EM, Young S, Stark AC, McCloskey RV, Feldmann M, Maini RN, Modulation of angiogenic vascular endothelial growth factor by tumor necrosis factor α and interleukin-1 in rheumatoid arthritis. Arthritis & Rheumatism, 41 (7), July 1998: 1258-1265.

1153 CON
FALLA DE ORIGEN

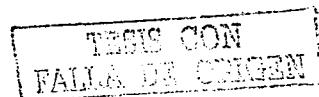
VEGF en pacientes con AR

7. Klimiuk PA, Sierakowski S, Latosiewicz R, Cylwik B, Skowronski J, Chwiecko J; Soluble adhesion molecules (ICAM-1, VCAM-1, and E-selectin) and vascular endothelial growth factor (VEGF) in patients with distinct variants of rheumatoid synovitis. *Ann Rheum Dis* 2002; 61(9):804-809.
8. Vignola S, Sabatini F, Falcini F, Picco P, Buoncompagni A, Loy A, Gattorno M. 1.2 Serum and synovial fluid concentrations of vascular endothelial growth factor (VEGF) in juvenile idiopathic arthritis (JIA). *Ann Rheum Dis* 2000; 59(9): 713-714.
9. Kasama T, Shiozawa F, Kobayashi K, Yajima N, Hanyuda M, Takeuchi HT et al. Vascular Endothelial Growth Factor Expression by activated synovial leukocytes in Rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism*. 2001; 44(11): 2512-2524.
10. Klagsbrun M, Moses MA. Molecular Angiogenesis. *Chemistry & Biology*. 1999; 6:R217-R224.
11. Brenchley PEC, Antagonising angiogenesis in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*, 60 (Suppl 3). November 1, 2001. iii71-iii7.
12. Jain A, Nanchahal J, Troeberg L, Green P, Brennan F. Production of cytokines, Vascular endothelial growth factor, Matrix Metalloproteinases, and Tissue Inhibitor of Metalloproteinases 1 by Tenosynovium Demonstrates Its Potential for Tendon Destruction in Rheumatoid Arthritis. *Arthritis & Rheumatism*. 2001; 44(8): 1754-1760.



VEGF en pacientes con AR

13. Latour F, Zabraniecki L, Dromer C, Bouchet A, Durroux R, Fournie B. Does VEGF in the Rheumatoid synovium predict joint destruction? A clinical, radiological, and pathological study in 12 patients monitored for 10 years. *Joint, Bone, Spine: Revue du Rheumatisme*. 2001; 68(6): 493-8.
14. Sone H, Sakauchi M, Takahashi A, Suzuki H, Inoue N, Iida K et al. Elevated levels of VEGF in the sera of patients with RA correlation with disease activity. *Life Sciences*. 2001; 69(16): 1861-9.
15. Lee SS, Joo YS, Kim WU, Min DJ, Min JK, Park SH et al. VEGF levels in the serum and synovial fluid of patients with RA. *Clinical & Experimental Rheumatology*. 2001; 19(3):321-4.
16. Regan KO, McGrath M, Street J, McGuinness A, Redmond HP. The role of VEGF in angiogenesis of Rheumatoid Arthritis. *J Bone Joint Surg Br*. 2000; 82-B Supplement III: 267-268.
17. Ballara S, Taylor P, Reush P, Marmé D, Feldmann M, Maini RN and Paleolog EM. Raised serum VEGF levels are associated with destructive change in inflammatory arthritis. *Arthritis & Rheumatism*. 2001; 44(9): 2055-2064.
18. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of RA. *Arthritis & Rheumatism* 1998; 31: 315-324.



VEGF en pacientes con AR

19. Hochberg MC, Chag RW, Dwosh I, et al. The American College of Rheumatology 1991 revised criteria for the classification of global functional status in RA. Arthritis & Rheumatism 1992; 35:498-502.
20. Mallya RK, Mace BEW. The assessment of disease activity in rheumatoid arthritis using a multivariate analysis. Rheumatol Rehabil. 1981; 20:14-17.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

VEGF en pacientes con AR

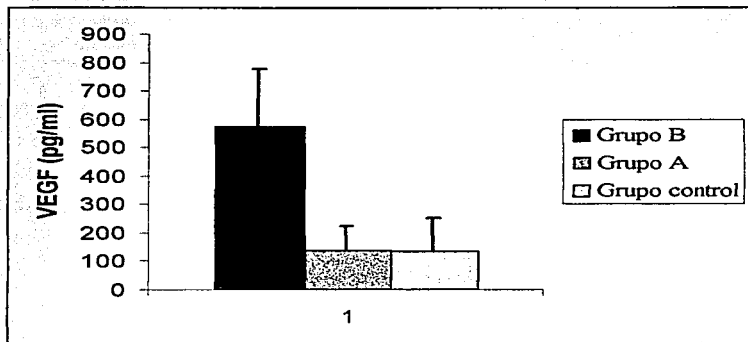
Tabla 1. Características generales de los grupos de estudio.

Parámetro	Grupo A	Grupo B	Grupo A vs B	Controles Sanos
	n = 14	n = 13	-	n = 8
Edad	43.93±7.99	48.85±15.65	-	31.13±10
Tiempo de Evolución (años)	7.8±6	10.7±11.9	p = 0.40	-
Factor Reumatoide	291.64±281.1	676.38±732.4	p = 0.08	-
VSG	27.5±16.1	23.54±8	p = 0.9	-
Clase Funcional	1.29±0.47	1.85±0.80	n. s.	-
Índice de Actividad	1.97±0.60	2.25±0.53	p = 0.2	-
Tratamiento con Modificadores	13/14	13/13	n. s.	-
Manifestaciones Extraarticulares	3/14	3/13	n. s.	-
N° articulaciones inflamadas	7.5±4.8	19.4±11.4	p < 0.001	-
Niveles VEGF pg/ml	137.28±87.1	573.4±205.8	p < 0.001	136.3±115.8

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

VEGF en pacientes con AR

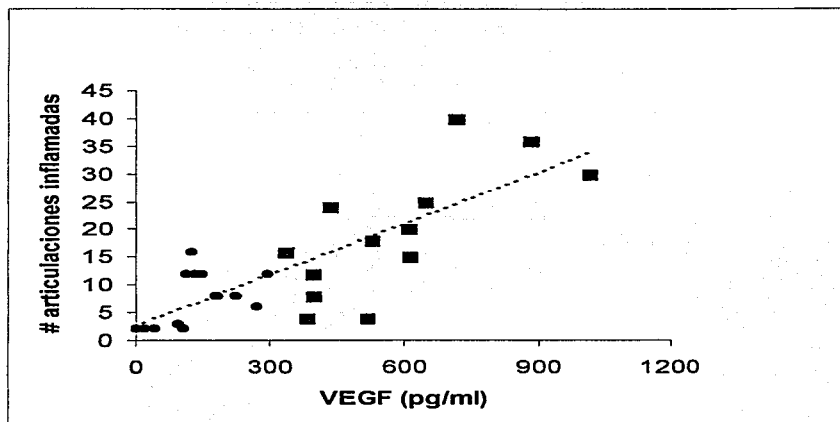
Figura 1. Concentración sérica de VEGF en los distintos grupos.
Promedio \pm Desviación estándar.



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

VEGF en pacientes con AR

Figura 2. Correlación entre el número de articulaciones inflamadas y los niveles séricos de VEGF en pacientes con AR, n = 27. Los cuadros representan al grupo B y los puntos al grupo A.



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

México, D. F. a 17 de Septiembre de 2003.

Revista Mexicana de Reumatología

EDITOR

Antenor Sala 81

Col. Narvarte, 03020

México, D. F.

P R E S E N T E

Por medio de la presente, solicito a Usted la revisión para publicación como artículo original del trabajo anexo titulado: Angiogénesis: Niveles séricos de Factor de Crecimiento Vascular Endotelial en pacientes con Artritis Reumatoide. Este trabajo de investigación fue realizado en el transcurso del presente año, con pacientes del Hospital General "Dr. Manuel Gea González", una vez aprobado por el comité de ética de dicha institución. Realizado en colaboración con el área de investigación del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias. No ha sido publicado ni remitido a otra revista. Se envía una impresión original y dos copias, cumpliendo con los requisitos especificados por su distinguida revista.

Sin más por el momento, gracias por su atención.

Dra. Yazmín De La Garza Neme
Calzada de Tlalpan 4800,
Col. Toriello Guerra, 14000
México, D. F.
Departamento de Medicina Interna
Tel. 56 65 35 11 Ext. 109

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Instrucciones para los autores

La Revista Mexicana de Reumatología (RMR) acepta para publicación trabajos referentes a la Reumatología, ciencias y disciplinas afines. El contenido de la RMR incluye artículos originales de investigación clínica y básica, revisiones, casos clínicos y trabajos de divulgación general para el Médico no especialista. La revista contará además con las secciones Editorial, de Imagenología, Reseña de Eventos, Medicina basada en las evidencias, Ciencia y Filosofía, así como Buzón del Editor.

Es pertinente tener en consideración los siguientes datos referentes a la publicación en revistas médicas:

- Los términos empleados en los trabajos enviados a publicación corresponderán al lenguaje publicado en Medical Subject Headings de Index Medicus. Deberá omitir nombres, iniciales o números de expedientes de los pacientes estudiados.
- Los procedimientos en humanos se ajustarán a las normas éticas de la Declaración de Helsinki de 1975, al acuerdo que al respecto emitió la Secretaría de Salud, publicado en el Diario Oficial de la Federación el martes 26 de enero de 1982, páginas 16 y 17; o a las del Comité sobre Experimentación Humana de la institución en que se efectuaron.
- Los experimentos en animales se ajustarán a las normas y uso de animales de laboratorio de la institución o a las del National Research Council.
- Los nombres genéricos, posología y vías de administración de fármacos, drogas o sustancias químicas estarán indicados y expresados conforme la nomenclatura internacional.
- La RMR acepta las indicaciones establecidas en "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals" del International Committee of Medical Journal Editors, publicadas el 1° de enero de 1997 en Annals of Internal Medicine (Ann Intern Med 1997;126(1):36-47), aparece en el número 2 del 2001 de Revista Mexicana de Reumatología.

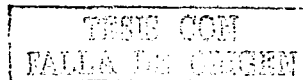
- Los manuscritos que se envíen serán trabajos no publicados, ni remitidos a otra revista en forma simultánea, excepto en forma de resumen. Todo manuscrito aceptado para su publicación quedará en propiedad de la RMR y deberá solicitarse autorización por escrito para la reproducción de cualquier material publicado en la revista.
- La RMR se publica en español con un resumen en inglés.

Los manuscritos deberán enviarse al Editor con la debida protección para figuras o fotografías para evitar dobleces o deterioro, al siguiente domicilio postal:

Editor
Revista Mexicana de Reumatología
Antenor Sala 81
Col. Narvarte, 03020,
México, D. F.

Presentación

- Una impresión original -y dos fotocopias- a doble espacio en papel bond tamaño carta (28 x 21 cm). La letra deberá ser tipo Courier o equivalente en tamaño de 10 a 12 puntos.
- Cada parte del manuscrito en hojas separadas: Hoja inicial, resumen en español, resumen en inglés y palabras clave, texto del artículo, referencias, cuadros (cada uno también en una página por separado), figuras con sus leyendas.
- Numeración consecutiva de cada una de las páginas comenzando por la hoja inicial, en el ángulo superior izquierdo de cada página.
- Título corto anotado en el ángulo superior izquierdo de cada página.
- Grabación electrónica en un disquete, etiquetado con los nombres del archivo y del formato, cuando se envíe la versión final del documento.



Página Inicial

- Título en español e inglés sin abreviaturas o siglas. Extensión: máximo 15 palabras.
- Título corto en español. Extensión: Máximo seis palabras.
- Nombre de todos los autores como habitualmente aparecen indizados en esta y otras publicaciones.
- Nivel académico y datos de afiliación institucional de cada autor.
- Domicilio del autor a quien deberá ser dirigida la correspondencia, número telefónico, de fax y dirección electrónica.

2º Página

Resumen en español. Extensión no más de 250 palabras. Organizado en forma estructurada conforme al orden de la información en el texto. En el caso de artículos originales, por ejemplo, con los siguientes incisos: introducción, objetivo, sujetos y métodos, resultados principales y conclusiones. Anotar cuatro palabras clave.

3º Página

Resumen en inglés. Extensión: no más de 250 palabras. Organizado en forma estructurada conforme al orden de la información en el texto. En el caso de artículos originales, por ejemplo con los siguientes incisos: introducción, objetivo, sujetos y métodos, resultados principales y conclusiones. Anotar cuatro palabras clave en inglés.

4º Página y siguientes

Texto

- a) **Introducción.** Expresé brevemente el propósito del artículo. Resuma el fundamento lógico del estudio u observación. Mencione las referencias estrictamente pertinentes, sin hacer una revisión extensa del tema. No incluya datos ni conclusiones del trabajo que está dando a conocer.
- b) **Sujetos y métodos.** Describa claramente la forma de selección de los sujetos observados o que participaron en los experimentos. Identifique los métodos, aparatos (nombre y dirección del fabricante entre paréntesis) y procedimientos con detalles suficientes para que otros

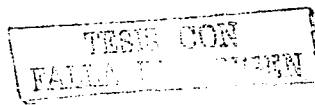
investigadores puedan reproducir los resultados. Identifique exactamente todos los medicamentos y productos químicos utilizados, con nombres genéricos, dosis y vías de administración.

- c) **Resultados.** Preséntelos siguiendo una secuencia lógica. No repita en el texto los datos de los cuadros o figuras; solo destaque o resuma las observaciones importantes.
- d) **Discusión.** Insista en los aspectos nuevos e importantes del estudio. No repita pormenores de los datos u otra información ya presentada en las secciones previas. Explique el significado de los resultados y sus limitaciones, incluidas sus consecuencias para la investigación futura. Establezca el nexo de las conclusiones con los objetivos del estudio y absténgase de hacer afirmaciones generales y extraer conclusiones que carezcan de respaldo. Proponga nuevas hipótesis cuando haya justificación para ello. La discusión no debe exceder la mitad del artículo completo (preferiblemente un tercio).
- e) **Referencias.** Numere las referencias consecutivamente siguiendo el orden de aparición en el texto (identifique las referencias en el texto colocando los números en superíndice o con paréntesis). Cuando la redacción del texto requiera puntuación, la referencia será anotada después de los signos pertinentes. Para referir el nombre de la revista utilízar las abreviaturas que aparecen enlistadas en el número de enero de cada año del Index Medicus. No debe utilizarse el término "comunicación personal". Si se permite, en cambio, la expresión "en prensa" cuando se trata de un texto ya aceptado por alguna revista. Cuando la información provenga de textos enviados a una revista que no los haya aceptado aún, citarse como "observaciones no publicadas". Se mencionarán todos los autores cuando éstos sean seis o menos, pero cuando se trate de siete o más se referirán únicamente los tres primeros y se añadirán las palabras *et al.* Si el artículo referido se encuentra en un suplemento, agregará *suppl X* entre el volumen y la página inicial.

La cita bibliográfica se ordenará de la siguiente forma:

Revistas médicas

Soter NA, Wasserman SI, Austern KF: Cold urticaria: release into the circulation of histamine and eosinophil chemotactic factor of anaphylaxis during cold challenge. *N Engl J Med* 1976;294:687-90.



Suplementos

Dawkins RL, Garlepp MJ, McDonald BL, et al. Myasthenia gravis and D-penicillamine. *J Rheumatol* 1981;(suppl 7): 169-72.

Editorial

Coffee drinking and cancer of the pancreas (editorial) *BMJ* 1981;283:628

Capítulos en libros

Winstein L, Swartz MN: Pathogenic properties of invading microorganisms. In Sodeman WA, eds. *Pathologic Physiology: Mechanisms of Disease*. Philadelphia, PA. WB Saunders, 1974:457-72

Cuadros

- La información que contienen no se repite en el texto o en las figuras.
- Están encabezados por el título y marcados en forma progresiva con números romanos de acuerdo con su aparición en el texto.
- El título de cada cuadro por sí solo explica su contenido y permite correlacionarlo con el texto acotado.

Figuras

- Están consideradas como tales las fotografías, dibujos, gráficas y esquemas.
- La información que contienen no se repite en el texto o en los cuadros.
- Están identificadas únicamente en forma progresiva con números arábigos de acuerdo con su aparición en el texto. Los títulos y explicaciones se presentan por separado.
- Se entrega un juego de originales en un sobre y dos de fotocopias anexados a cada copia del manuscrito.

Fotografías

- Deben de ser de excelente calidad, en blanco y negro, en papel brillante a tamaño postal (12.5 x 8.5 cm), evitando los contrastes excesivos.

- Cada una lleva adherida en el reverso una etiqueta con la marca de orientación de la parte superior, título del artículo, nombre del primer autor y número de figura, considerando la secuencia global, recuérdese que la numeración progresiva implica la inclusión de fotografías, dibujos, gráficas y esquemas.

Pies de figura

- Se señalaran con los números arábigos que conforme a la secuencia global les corresponda.
- En una hoja por separado se presentará el título y la explicación de cada figura.

Reportes de casos

No deben de contener más de 1000 palabras, no contener más de 3 figuras o tablas y no más de 15 referencias.

Ciencia y Filosofía

Es un foro para que los médicos aficionados a la reflexión filosófica escriban sobre cualquier tema que conecte estas disciplinas. El único requisito es que el texto conecte cualquier aspecto de la medicina o el quehacer de los médicos con alguna rama de la filosofía, o que enlace la filosofía o el trabajo de los filósofos con alguna rama de la medicina. El texto como máximo deberá aproximarse al de un artículo original, pero el formato será libre. Las referencias bibliográficas deberán apegarse a lo descrito en las páginas precedentes.

Suplementos

La Revista está en disponibilidad de publicar las presentaciones de simposios de relevancia para los lectores de la misma. Los organizadores de tales simposios deberán contactar con suficiente anticipación a la fecha programada del simposio, con objeto de preparar el trabajo de edición necesaria para su publicación. El contenido de las presentaciones estará sujeto a aprobación del Comité Editorial. Los trabajos sometidos para su publicación deberán tener el mismo estilo editorial aquí enunciado para ser considerados para publicación.

La revista Mexicana de Reumatología (RMR) se reserva el derecho de realizar cambios o introducir modificaciones en el estudio en aras de una mejor comprensión del mismo, sin que ello derive en un cambio de su contenido.

