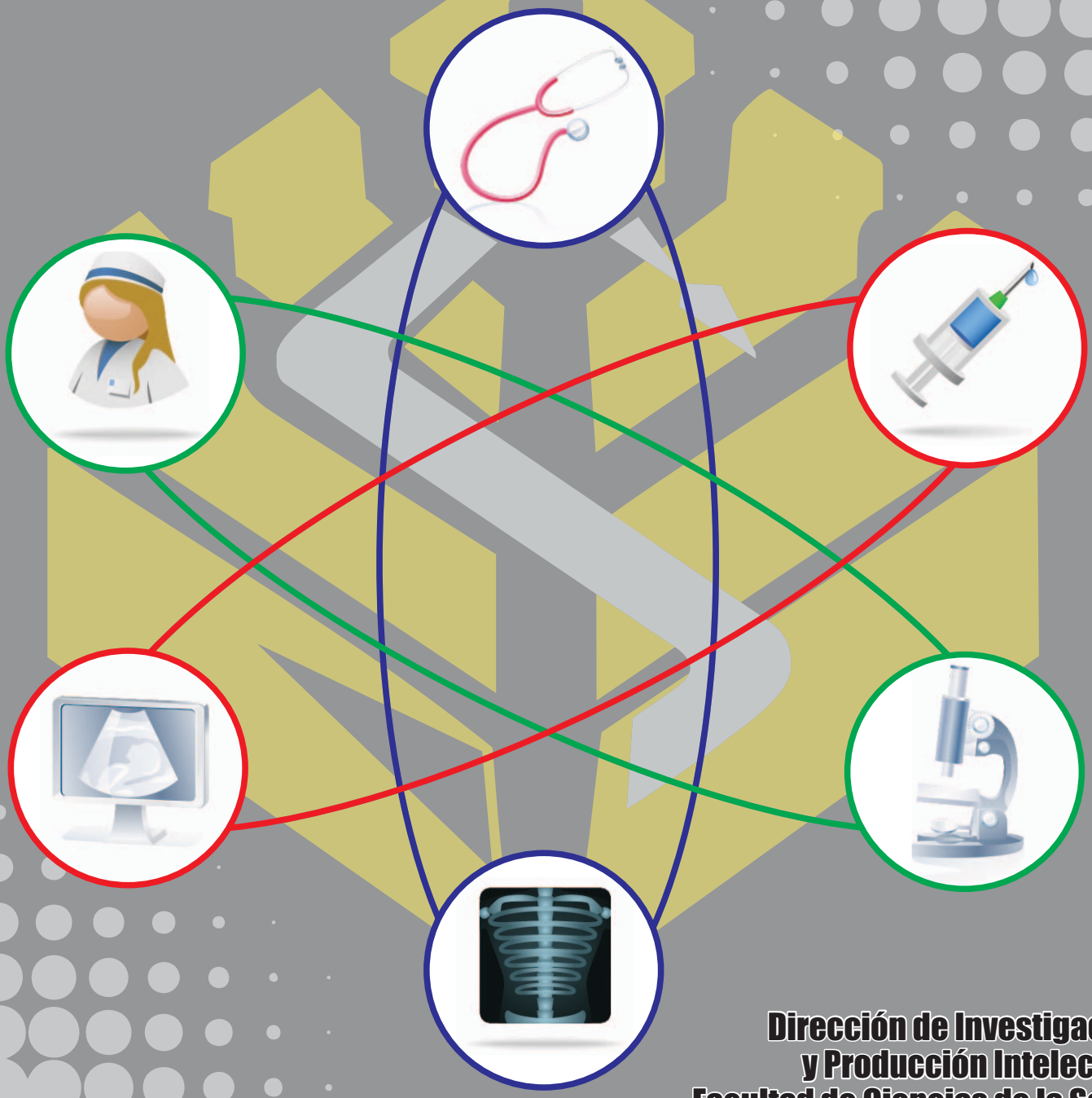
# Avances en Ciencias de la Salud

Diciembre 2012-Mayo 2013
Volumen 2 - Nº2



Depósito Legal pp201102CA3966
ISSN 2244-8098

Dirección de Investigación
y Producción Intelectual
Facultad de Ciencias de la Salud
Universidad de Carabobo
Valencia. Edo. Carabobo. Venezuela

## UNIVERSIDAD DE CARABOBO

## AUTORIDADES RECTORALES

**Rectora**
Jessy Divo de Romero
**Vicerrector Académico**
Ulises Rojas
**Vicerrector Administrativo**
José Ángel Ferreira
**Secretario**
Pablo Aure

### AUTORIDADES DE LA FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

**Decano**
José Corado

**Comisionado del Decano Sede Aragua**
María Lizardo

**Asistente al Decano**
Daniel Aude

**Director Escuela de Medicina Sede Carabobo**
Rafael Green

**Directora Escuela de Medicina Sede Aragua**
María Elena Divo

**Directora Escuela de Bioanálisis Sede Carabobo**
Haifah Kuder

**Directora Escuela de Bioanálisis Sede Aragua**
María del Pilar Navarro

**Directora Escuela de Enfermería**
Ani Evies

**Directora Escuela de Ciencias Biomédicas y Tecnológicas**
Lisbeth Loaiza

**Directora Escuela de Salud Pública y Desarrollo Social**
Enma Martín

**Directora de Investigación y Producción Intelectual Sede Carabobo**
Ana Rita De Lima

**Director de Investigación y Producción Intelectual Sede Aragua**
Juan Luis León

**Directora de Postgrado Sede Carabobo**
Jessica Tweebon

**Director de Postgrado Sede Aragua**
José Sánchez

**Directora de Asuntos Estudiantiles Sede Carabobo**
Doancely Tovar

**Directora de Asuntos Estudiantiles Sede Aragua**
María Victoria Méndez

**Directora de Docencia y Desarrollo Curricular Sede Carabobo**
Zulma Rodríguez

**Directora de Docencia y Desarrollo Curricular Sede Aragua**
Yanira Chacín

**Directora de Extensión y Relaciones Interinstitucionales Sede Carabobo**
Everilda Arteaga

**Directora de Extensión y Relaciones Interinstitucionales Sede Aragua**
Rosa Cristina Pérez

**Directora de Asuntos Profesorales Sede Carabobo**
Milagros Espinoza

**Directora de Asuntos Profesorales Sede Aragua**
Carolina Méndez

**Coordinadora de Administración Sede Carabobo**
Gisela Bosco

**Coordinadora de Administración Sede Aragua**
Luz María Sanoja

**Coordinadora Tecnologías de Información y Comunicación Sede Carabobo**
Salvador Bucella

**Coordinador Tecnologías de Información y Comunicación Sede Aragua**
Daniel Vivas

**Secretaria Consejo Facultad**
Judith Bimanis

**Avances en Ciencias de la Salud**

La Revista Avances en Ciencias de la Salud es una publicación periódica y arbitrada adscrita a la Dirección de Investigación y Producción Intelectual de la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad de Carabobo. Su principal objetivo es la difusión y promoción de las actividades de investigación desarrollada por estudiantes, así como personal docente y de investigación de la Facultad Ciencias de la Salud. También contempla la publicación de investigaciones realizadas por estudiantes y profesionales en el área de la Salud pertenecientes a diversas instituciones públicas y privadas a nivel local, regional, nacional e internacional.

Publica artículos originales e inéditos de investigación, casos clínicos y revisiones bibliográficas relacionadas con diversas áreas en el campo de la salud. Se aceptan artículos en idioma español, inglés y portugués. Su periodicidad es un volumen anual constituido por dos volúmenes de distribución semestral. Se encuentra disponible en formato físico y en formato digital a través de la siguiente dirección electrónica: http://servicio.bc.uc.edu.ve/fcs/avances/index.htm

Está indizada en el Índice y Biblioteca Electrónica de Revistas Venezolanas de Ciencia y Tecnología (REVENCYT) bajo el número RVA044

**Directora-Editora**

Dra. Ana Rita De Lima Rivero

(Instituto de Biología Molecular de Parásitos, Depto. Morfofisiopatología, Facultad Ciencias de la Salud Sede Carabobo)

**Comité Editorial**

Mg. Sc Juan J. Luis-León (Laboratorio de Investigaciones Microbiológicas “Dr. Carlos Palacios”, Depto. Microbiología, Facultad Ciencias de la Salud Sede Aragua)

Dr. Antonio Eblén-Zajjur (Laboratorio de Neurofisiología, Facultad de Ciencias de la Salud Sede Carabobo, Depto. Ciencias Fisiológicas, Facultad Ciencias de la Salud Sede Carabobo)

Dra. Emilia Barrios (Instituto Biología Molecular de Parásitos, Depto. Investigación y Desarrollo Profesional, Facultad Ciencias de la Salud Sede Carabobo)

Dra. Elizabeth Ferrer Jesús (Instituto de Investigaciones Biomédicas Dr. Francisco Triana Alonso, Depto. Parasitología, Facultad Ciencias de la Salud Sede Aragua)

Mg. Sc. Luis Manuel Pérez (Depto. Ciencias Básicas, Facultad Ciencias de la Salud Sede Aragua)

Dr. José Sánchez (Unidad de Investigación en Salud Mental UNIDESM, Depto. Salud Mental, Facultad Ciencias de la Salud Sede Aragua)

Dr. Carlos Espino (Unidad de Investigación y Estudios en Salud Pública UNIESAP, Depto. Salud Pública, Facultad Ciencias de la Salud Sede Aragua)

**Árbitros**

Miembros del Personal Docente y de Investigación de la Facultad de Ciencias de la Salud, Facultad de Odontología y Facultad de Ciencia y Tecnología de la Universidad de Carabobo.

**Dirección de correspondencia**

Universidad de Carabobo. Vía Psiquiátrico de Bárbula. Área Básica de la Facultad de Ciencias de la Salud. Dirección de Investigación y Producción Intelectual. Al frente de la Escuela de Ingeniería Química. Naguanagua, Estado Carabobo. Venezuela. Zona Postal 2005

Teléfono: 00-58-241-8089423

**Dirección electrónica**

avances.ciencias.salud@gmail.com

dinvfcs@uc.edu.ve

Subvencionada por el Fondo de Investigación de la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad de Carabobo.

© 2011. AVANCES EN CIENCIAS DE LA SALUD

Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad de Carabobo. Venezuela

ISSN 2244-8098

Depósito legal pp 201102CA3966

*Queda prohibida la reproducción total o parcial de los contenidos aquí publicados, sin la autorización escrita del o los titulares del copyright*

Avances en Ciencias de la Salud 2(2) Diciembre 2012-Mayo 2013
ISSN 2244 - 8098

# Avances en Ciencias de la Salud

## Contenido

**EDITORIAL**

**La investigación y la innovación: he allí el dilema**
Emilia Elena Barrios ..... 5

**ARTICULOS DE INVESTIGACIÓN**

**Algoritmo de análisis de aceleración y desaceleración de los intervalos R-R del ECG para el diagnóstico predictivo de ciertas patologías cardíacas**
María Ruiz-Jiménez, Antonio Eblén-Zajjur ..... 7

**Efecto repelente de un extracto alcohólico de Syzygium aromaticum (Eugenia caryophyllata L. myrtaceae) contra Aedes aegypti (Linnaeus, 1792) sobre piel humana**
Irma F. Agrela, Kerly Palacios, Flor Herrera ..... 13

**Incidencia de patologías prostáticas en Maracay, Estado Aragua. Venezuela. Marzo-Julio 2012**
Camila González, Joselyn Díaz, Ligia García ..... 20

**Cambios en las concentraciones de Na, K+ y Cl- en la saliva humana inducidos por el ciclo ovárico**
Flor Correa, Luisa Correa, Andrea Da Silva, Adriana Gómez, Antonio Eblen-Zajjur ..... 25

**Estupefacientes y psicotrópicos en cadáveres que ingresan por hechos violentos a la División de Patología Forense del Cuerpo de investigaciones científicas penales y Criminalísticas de la Ciudad Hospitalaria "Dr. Enrique Tejera". Valencia , Venezuela. 2012.**
José De Ornelas, Olga Agreda, Francismar Hernández, David Seijas ..... 30

**Correlación entre leptina, perfil lipídico e índice de masa corporal en gestantes normoglicémicas**
Danielys Rojas, Janys Rojas, Carlena Navas, Dora González ..... 38

**REVISION BIBLIOGRAFICA**
**Edema isquémico cerebral: de lo experimental a lo clínico** ..... 43

**INSTRUCCIONES PARA LOS AUTORES** ..... 53

Avances en Ciencias de la Salud 2(2) Diciembre 2012-Mayo 2013
ISSN 2244 - 8098

# Avances en Ciencias de la Salud

## CONTENT

**EDITORIAL**

**Research and innovation: have the dilemma there**
Emilia Elena Barrios ..... 5

**RESEARCH ARTICLES**
**Analysis algorithm of acceleration and desaceleration of ECG R-R interval analysis for predictive diagnosis in some cardiac pathologies**
María Ruiz-Jiménez, Antonio Eblén-Zajjur ..... 7

**Repelent effect of an alcoholic extract of Syzygium aromaticum (Eugenia caryophyllata L. myrtaceae) against Aedes aegypti (Linnaeus, 1792) on human skin**
Irma F. Agrela, Kerly Palacios, Flor Herrera ..... 13

**Incidence of prostatic diseases in Maracay, Aragua State. Venezuela. March-July 2012**
Camila González, Joselyn Díaz, Ligia García ..... 20

**Ovarian cycle induced changes of Na+, K+ and Cl- concentrations in human saliva**
Flor Correa, Luisa Correa, Andrea Da Silva, Adriana Gómez, Antonio Eblen-Zajjur ..... 25

**Narcotic and psicotrophic in corpses entering by violent acts to the division of Forensic Pathology Body of Scientific Penal and Criminal Investigations of the City Hospital "Dr. Enrique Tejera". Valencia , Venezuela. 2012.**
José De Ornelas, Olga Agreda, Francismar Hernández, David Seijas ..... 30

**Correlation between leptin, lipid profile and body mass index in normoglycemic pregnant**
Danielys Rojas, Janys Rojas, Carlena Navas, Dora González ..... 38

**LITERATURE REVIEW**
**Brainischemic edema: from the experimental to the clinical** ..... 43

**INSTRUCTIONS FOR AUTHORS** ..... 53

Avances en Ciencias de la Salud 2(2):5-6, Diciembre 2012-Mayo 2013
ISSN 2244 - 8098

# Editorial

## La investigación y la innovación: he allí el dilema

## Research and innovation: have the dilemma there

El fin último de la razón de ser de toda Universidad es generar conocimiento, y en el proceso formar talento humano de alta calidad. Por tanto toda universidad que se precie de serlo, trata de garantizar que el recurso humano que incorpora sea cónsono con tan importante rol.

En el caso de nuestra Alma Mater, el Estatuto del Personal Docente y de Investigación de la Universidad de Carabobo, constituye el soporte legal junto con la Ley de Universidades que pretende garantizar que los procesos de selección, promoción y formación del docente sean canalizados en función de garantizar que la vida académica de cada uno de los docentes engrane perfectamente con las funciones de docencia, investigación, extensión, gerencia que debe cumplir la Universidad.

En el tiempo la sumatoria de tales funciones, da como resultado el legado la Universidad, el conocimiento que genera, y este es alcanzado en virtud de la cantidad de investigaciones básicas o aplicadas que la Universidad realice en el tiempo, por más modestas que éstas sean, desde los trabajos de investigación de pre-grado hasta las investigaciones de más alta complejidad que involucran varios grupos de investigación. La fase siguiente, la innovación producto de ese conocimiento, cuyo objetivo es convertir el conocimiento generado por esas investigaciones en tecnologías o productos, no tiene que ser obligatoriamente desarrollada por el grupo o Universidad que le dio origen, o sencillamente puede que la información sirva para reforzar investigaciones posteriores y no desembocar en producto o servicio.

Desde un punto de vista práctico, la investigación requiere la inversión de tiempo y dinero para generar conocimiento y la innovación en contraste, utiliza el conocimiento para generar recursos. Tener en cuenta quien somos y hacia dónde vamos como Universidad es de vital importancia, en especial a la luz de la situación presupuestaria actual de las Universidades, donde con frecuencia olvidamos la responsabilidad tan grande que descansa sobre nuestros hombros, en un tiempo finito, formar excelentes profesionales que contribuyan con el desarrollo del país y a largo plazo pero de forma simultánea, generar conocimiento en áreas de nuestra competencia. Especialmente para lo último necesitamos invertir tiempo y recursos en Investigación, amén de que estaríamos favoreciendo el clima ideal para la innovación.

Es importante tener en cuenta que la secuencia natural de las cosas es investigar→innovar, porque pareciera que en las complicaciones del quehacer diario y los recortes presupuestarios automáticamente traducidos en menos inversión en Investigación, olvidamos que no podemos pretender generar recursos sin antes invertir en investigación.

**Emilia E. Barrios**
**Departamento de Investigación y Desarrollo Profesional**
**Escuela de Bioanálisis/Instituto de Biología Molecular de Parásitos**
**(Instituto BioMolP), FCS-UC**
**E-mail: barrios.emilia@gmail.com**

Avances en Ciencias de la Salud 2(2):7-12, Diciembre 2012-Mayo 2013
ISSN 2244 - 8098

# ALGORITMO DE ANÁLISIS DE ACELERACIÓN Y DESACELERACIÓN DE LOS INTERVALOS R-R DEL ECG PARA EL DIAGNÓSTICO PREDICTIVO DE CIERTAS PATOLOGÍAS CARDÍACAS

María E Ruiz-Jiménez[1,2], Antonio Eblen-Zaijur[2]

[1]Carrera de TSU Cardiopulmonar, Escuela de Ciencias Biomédicas y Tecnológicas, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Carabobo, Valencia, Venezuela

[2]Laboratorio de Neurofisiología, Dpto. Ciencias Fisiológicas, Escuela de Ciencias Biomédicas y Tecnológicas, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Carabobo, Valencia, Venezuela.

*Autor de Correspondencia: Antonio Eblén - Zajjur. Correo:aeblen@uc.edu.ve*

*Recibido: 12 abril 2012. Aceptado: 26 abril 2013*

## RESUMEN

Distintos estudios han relacionado la disfunción del sistema nervioso autónomo (SNA) con la morbilidad y mortalidad cardiovascular. Uno de los métodos más recientes y con mayor precisión para el análisis de los intervalos R-R de la señal cardíaca es el algoritmo PRSA (fase rectificada de la señal promedio R-R) , el cual permite separar los componentes de aceleración/ desaceleración (AC/DA) del ritmo cardíaco, lo que ha sido relacionado con los efectos del sistema simpático y parasimpático respectivamente. El objetivo fue comprobar el valor diagnostico predictivo del algoritmo de análisis de la señal presente en las patologías insuficiencia cardíaca congestiva (ICC), fibrilación auricular (FA) y arritmias supraventriculares (ASV). Se realizó un estudio descriptivo-correlacional, cuasi-experimental, transversal. La muestra estuvo conformada por los registros ECG de larga duración de los intervalos R-R, seleccionados de forma no probabilística e intencional segun la patología: FA (n=10); ASV (n=10); ICC (n=9) y 14 sujetos aparentemente sanos. Se calculó la AC/DA de cada sujeto y se procedió a utilizar la prueba $X^2$ entre el número de sujetos con AC/DA en cada patología, y el grupo de sujetos asintomáticos. Los resultados sugieren la existencia de una asociación significativa entre la capacidad AC/DA y las patologías en estudio (P=0,01), por lo que se propone al algoritmo de análisis PRSA como una herramienta útil para el diagnóstico predictivo en los sujetos con las patologías FA, ASV e ICC y su diferenciación con los sujetos normales asintomáticos.

**Palabras Claves:** Intervalos R-R, Algoritmo PRSA, Fibrilación auricular, Insuficiencia Cardiaca, Arritmia supraventricular.

**Analysis algorithm of acelation an desaceleration of ECG R-R interval analysis for predictive diagnosis in some cardiac pathologies**

## ABSTRACT

Several studies have linked the autonomic nervous system dysfunction (SNA) with cardiovascular morbidity and mortality. One of the latest and accurate methods for RR intervals analysis of the ECG is the PRSA algorithm, which allows separation of the acceleration/deceleration (AC/DA) components of heart rate, associated to the effects of the sympathetic and parasympathetic respectively. To check the predictive diagnostic value of R-R algorithm analysis in cardiac pathologies such as congestive heart failure (CHF), atrial fibrillation (AF) and supraventricular (ASV) a descriptive-correlational, quasi-experimental, cross-sectional study was perform. The sample consisted of the long-term ECG recordings of RR intervals selected in a non-probabilistic and intentional way for FA (n=10); ASV (n=10); ICC (n=9) and 14 apparently healthy subjects. We calculated the AC/DA components of each group and proceeded to use the $X^2$ test between the number of subjects with AC/DA in each condition and in the asymptomatic subjects. A significant association between the AC/DA capacity and the cardiac diseases was found (P=0.01) which supports the proposal of PRSA analysis algorithm such as a tool for predictive diagnosis in subjects with AF, ASV and ICC pathologies which can also differentiates them to asymptomatic normal subjects.

K**eywords:** R-R intervals, PRSA algorithm, Congestive heart failure, Atrial fibrillation, Supraventricular arrithmia

## INTRODUCCIÓN

Las enfermedades cardiovasculares continúan siendo un problema mundial de salud. Aunque su incidencia ha disminuido en las últimas décadas (1), siguen representando el 30,5% del total de decesos en el mundo, destacándose la isquemia coronaria y la cardiopatía hipertensiva por su frecuencia (2). Estas tendencias son similares en el continente americano y especialmente en Venezuela, donde para el año 2007, la cardiopatía isquémica representó la primera causa de muerte en el país con el 15,08% (3).

Las cardiopatías, en general, se encuentran asociadas a arritmias e insuficiencia cardiaca (IC), que son de gran importancia por su creciente incidencia, deterioro del nivel de vida, alta morbimortalidad, así como los elevados gastos que ocasionan en el sistema de salud (4-8).

Entre las arritmias, la fibrilación auricular (FA) es la más común, con una prevalencia en los países desarrollados de 1,5-2% de la población y con predominio en

personas mayores (4-6). La FA incrementa el riesgo de accidentes cerebro vasculares, insuficiencia cardiaca congestiva (ICC) y una mayor mortalidad, por lo que su diagnóstico oportuno se hace necesario. Sin embargo, es una anomalía frecuentemente asintomática hasta los estadios avanzados y su reconocimiento temprano se dificulta porque en ocasiones no presenta evidencia de alteración rítmica (5-6).

Otras arritmias supraventriculares son relativamente comunes, a menudo recurrentes y, dependiendo de su frecuencia pueden convertirse en una amenaza para la vida. Entre estas se destacan, el aleteo auricular y la taquicardia supraventricular. La ocurrencia de éstas también está asociada a la presencia de enfermedades cardíacas e incluso respiratorias (9).

En relación a la insuficiencia cardiaca (IC), ésta es la enfermedad con mayor incidencia y que más gastos ocasiona al sistema de salud occidental (7-8,10). En Venezuela las estadísticas de mortalidad refieren que esta fue la causa del 1,5% de los decesos para el año 2007 (3). Su prevalencia va en aumento entre las personas de mayor edad, las cuales presentan la variante congestiva (ICC). Esta patología es de difícil diagnóstico en las primeras fases, debido a que sus signos y síntomas no son específicos, requiriéndose en ocasiones pruebas más complejas (11).

Distintos estudios han relacionado la disfunción del sistema nervioso autónomo (SNA) con la morbilidad y mortalidad cardiovascular; incluyendo patologías como la IC y las arritmias letales (10-13). La acción del SNA sobre el corazón ha sido ampliamente referida por distintos autores (14-18). A pesar de la autonomía del sistema cardionector, el corazón está bajo la influencia del SNA, tanto simpático como parasimpático, que modulan el cronotropismo de acuerdo a la respuesta de los centros nerviosos centrales ante la información recibida desde las terminaciones nerviosas aferentes de órganos como el corazón, los vasos sanguíneos y los pulmones.

La variabilidad de la frecuencia cardiaca (VFC) ha sido analizada como un marcador de la actividad del SNA. Este indicador representa la variación en tiempo de los intervalos entre latido y latido, reflejados en el electrocardiograma como los intervalos de las ondas R-R y su comportamiento advierte tempranamente del avance de algún proceso patológico, aún antes de que estos pudiesen ser detectados en el examen clínico de rutina (15-16).

Son varios los métodos no invasivos que desarrollados en los últimos 20 años para el análisis de la señal electrocardiográfica y con ella la determinación de la variabilidad de la VFC. Métodos en el dominio del tiempo y en el dominio de la frecuencia han aportado información diagnóstica y pronóstica de interés (15-17). Sin embargo, han sido cuestionados dado que el fundamento fisiológico subyacente no es claro (19). Estos métodos en general, tal como el cálculo de la desviación estándar de los intervalos “normales a normales” (siglas en inglés: SDNN) no diferencian entre los factores simpáticos y parasimpáticos que afecta la VFC, siendo altamente dependientes del tipo de patología cardiaca (19,20).

Por otra parte, cierto tipo de señales como las biológicas no pueden ser cuantificadas íntegramente por los métodos tradicionales; es así como en busca de un método más preciso se desarrolló el algoritmo de la fase rectificada de la señal promedio siglas en Inglés PRSA (14), el cual permite identificar y cuantificar las perturbaciones externas e internas a la señal que causan interrupción de su comportamiento cíclico y producen una desincronización de la fase de las oscilaciones, que se presentan como patrones repetidos de corta duración en una señal de tiempo, llamados cuasi-períodos, los cuales están encubiertos normalmente en las señales caracterizadas por ser no estacionarias con presencia de ruido y artefactos, tal como la señal del ritmo cardíaco (21).

El PRSA permite evaluar por separado los componentes de aceleración y desaceleración del ritmo cardíaco en un registro electrocardiográfico de larga duración, lo que ha sido relacionado con los efectos del sistema nervioso simpático y parasimpático respectivamente (20,22). Una desaceleración considerable está relacionada con un aumento del tono parasimpático y una disminución de esta desaceleración refleja una actividad vagal reducida (19).

Desde su introducción, el PRSA se ha usado en algunas patologías cardíacas y no cardíacas (21). Sin embargo, no se conocen todos los factores involucrados en VFC y en especial la influencia del SNA sobre ella, especialmente en condiciones patológicas cardíacas como la ICC, FA o arritmias Supraventriculares (ASV).

Kantelhardt et al. (20) aplicó el PRSA para detectar cuasi-periodicidades y como predictor de riesgo cardiovascular en sobrevivientes de un infarto agudo del miocardio, concluyendo que el PRSA mejora la predicción del riesgo, siendo la capacidad de desaceleración más significativa como predictor sobre la capacidad de aceleración. Demming et al. (23) estudiaron la capacidad de desaceleración (CD) como predictor de toda mortalidad en pacientes que presentan cardiopatía dilatada de origen no isquémico, concluyendo que la CD provee información acerca de la mortalidad en estos pacientes. Pan et al. (24) propuso una modificación del PRSA con énfasis en la determinación CD en pacientes con ICC como indicador de actividad del SNA.

Los estudios antes mencionados confirman que en algunas patologías cardiacas como la IC y el infarto del miocardio, los componentes de aceleración y/o desaceleración del análisis PRSA son indicadores capaces de predecir mortalidad, no obstante, esta técnica se ha aplicado en las patologías cardíacas citadas, destacando el comportamiento de la capacidad de desaceleración.

El presente trabajo tiene por objetivo comprobar el

valor diagnóstico del análisis PRSA en pacientes portadores de insuficiencia cardiaca congestiva (ICC), fibrilación auricular (FA) o arritmias supraventriculares (ASV). Determinando la capacidad de aceleración y desaceleración de los intervalos R-R del electrocardiograma de los sujetos diagnosticados con estas patologías y de los sujetos asintomáticos. Además, establecer asociación entre los valores de aceleración o desaceleración resultante de los intervalos R-R del electrocardiograma en cada una de las patologías cardiovasculares en estudio, incluyendo el grupo de los sujetos normales asintomáticos.

## MATERIALES Y MÉTODOS

La presente investigación es de tipo descriptivo, correlacional, cuasi-experimental y de corte transversal (25). La población estuvo representada por los registros electrocardiográficos digitalizados disponibles en la base internacional de datos validados contenidas en Physionet (http://www.physionet.org), los cuales ofrecen los intervalos R-R electrocardiográficos continuos tanto de pacientes clasificados según su patología como de sujetos sanos asintomáticos. Esta base de datos dinámica dispone de 133.000 registros ECG para la presente fecha.

El muestreo fue no probabilístico e intencional, constituida según criterios de: disponibilidad de acceso a los archivos, formato digital de intervalos R-R (.txt y/o ASCII), tiempos de ocurrencia de las ondas R, mínimo número de datos faltantes (intervalos R-R). Estas condiciones fueron verificadas en línea mediante visualización directa de los trazados ECG desde la base de datos. La muestra quedó constituida por FA=10 registros de 10 horas; ASV=10 registros de 39 horas; ICC=9 registros de 20 horas y 14 registros de 29 horas de sujetos aparentemente sanos.

La base de datos de donde fue extraída la muestra pertenece al Instituto de Tecnología de Massachusetts (26-29), disponible en el portal Physionet, del Instituto Nacional de Imagenología y Bioingeniería (NIBIB), y del Instituto General de Ciencias Médicas (NIGMS), pertenecientes a los Institutos Nacionales de Salud (NIH) de los Estados Unidos de Norteamérica. Los datos y otros recursos contenidos en ella, cuentan con el diagnóstico de al menos 3 expertos de instituciones tales como el Centro Médico Beth Israel Deaconess, la Universidad de Boston, la Escuela Medicina de Harvard en Boston, el Instituto Tecnológico de Massachusetts y la Universidad McGill en Montreal, Canadá. Esta base de datos electrocardiagráfica ha sido utilizada en diferentes investigaciones (30-31).

En cada registro se determinó los intervalos R-R en milisegundos. El número de intervalos R-R registrados y analizados fueron: ICC=4.251, FA=3.158, ASV=1.882 y sujetos normales=3.946 intervalos R-R.

Para el cálculo de la capacidad de desaceleración y aceleración se programó en lenguaje QuickBasic v4.5 y aplicó el algoritmo EKGACDC.exe basado en el PRSA (14,20,32) de la Universidad Técnica de Munich (33). Se procedió a la verificación del programa con diferentes números de intervalos R-R para validar sus resultados.

El primer paso del cálculo de la capacidad de desaceleración y/o aceleración es la definición de los puntos de anclaje, donde se identifican aquellos intervalos R-R con mayor duración que el intervalo R-R inmediato anterior y los denomina puntos de anclaje de desaceleración. De la misma forma, se puede identificar aquellos intervalos cuya duración sea menor al intervalo inmediato anterior. El siguiente paso es la definición de los segmentos alrededor de cada punto de anclaje seleccionado, los cuales incluyen los intervalos R-R que rodean a dichos puntos; todos los segmentos tienen la misma magnitud y pueden estar solapados dado la cercanía entre algunos de ellos, la longitud de cada segmento es según la menor frecuencia visualizada en los registros. Algunos reportes describen la longitud de estos segmentos como 2L, siendo el parámetro L no mayor que el tiempo de coherencia esperado de la periodicidad de la data. Adicionalmente L debe ser más largo que el período de menor oscilación detectado (21). Luego se realiza la rectificación de fase; una vez definidos los segmentos, estos son alineados de acuerdo a los puntos de anclaje. Todos los puntos de anclaje son trazados sobre una misma línea vertical, con sus respectivos valores en tiempo (ms). Esta línea, en su corte con el eje de las abscisas, se le asigna el valor de 0 intervalos; los números anteriores y posteriores al cero se extenderán hasta la mitad de la magnitud del segmento. De seguida se procede al promedio de la señal, con los datos alineados todos los segmentos se promedian con la finalidad de obtener la señal de PRSA (X(i)) para los intervalos RR de desaceleración y aceleración. Por último se realiza la Cuantificación, cuando se procede a medir la parte central de la señal de PRSA de aceleración y desaceleración.

Se considera el promedio de todos los intervalos RR en todos los puntos de anclaje como X(0) y se toma como X(1) el promedio de los intervalos inmediatamente siguiente, X(-1) X(-2) como los promedios de los intervalos inmediatamente anteriores al punto de anclaje promedio. Unificando las variables en la siguiente fórmula: DC (AC)= [X(0) + X(1) -X(-1) - X(-2)] /4. El algoritmo arrojará un valor positivo (+) para la capacidad de desaceleración o valor negativo para la aceleración (-).

Aplicando el programa EKGACDC.exe se obtuvo la capacidad de desaceleración y aceleración de cada uno de los sujetos, en cada uno de los grupos en estudio.

### Estadística

Los valores absolutos de sujetos con capacidades de aceleración (-) o de desaceleración (+) en el ECG se presentan para cada grupo estudiado como media aritmética, desviación estándar y error estándar. Las diferencias entre los valores de grupo se evaluaron

mediante la prueba de distribución libre Mann-Whitney. Las distribuciones obtenidas en la tabla de distribución se evaluó mediante la prueba del $X^2$. Se consideró como significativos los valores de P<0,05.

## RESULTADOS

Los intervalos RR de los diferentes grupos estudiados, FA, ASV, ICC y los asintomáticos aparentemente normales, fueron evaluados con el programa EKGDCAC, obteniendo una capacidad de aceleración o desaceleración para cada uno de los sujetos que se presenta en la Figura 1, donde se aprecia la diferenciación clara entre el grupo de sujetos asintomáticos aparentemente sanos con valores estadísticamente mayores (P<0,05) que los obtenidos del resto de los pacientes con las patologías cardiacas evaluadas.

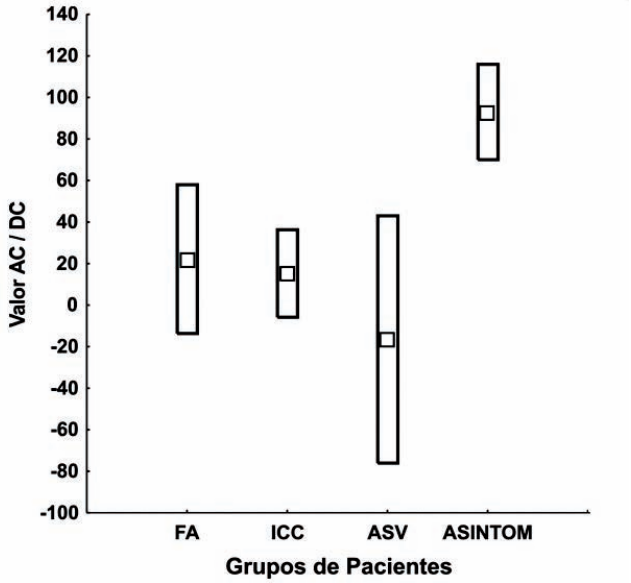



**Figura 1.** Valores de Aceleración (negativos) o Desaceleración (positivos) de los intervalos R-R de ECG de pacientes con fibrilación auricular (FA), insuficiencia cardiaca congestiva (ICC), arritmia supraventricular (ASV) o en sujetos asintomáticos aparentemente sanos (ASINTOM). Valores corresponden a X±EE, las diferencias entre el grupo ASIMTOM y los restantes grupos son significativas (P<0,05; M-W U test).

**Tabla 1.** Número de sujetos con aceleración/ desaceleración según análisis PRSA del ECG en cada grupo de estudio

| GRUPO | AC (-) | DA (+) | TOTAL |
|---|---|---|---|
| ICC | 2 | 7 | 9 |
| FA | 4 | 6 | 10 |
| ASV | 4 | 6 | 10 |
| ASINTOM | 2 | 12 | 14 |
| TOTAL | 12 | 31 | 43 |

Los valores individuales de AC/DA para cada grupo se muestra en la Tabla 1.

Los valores contenidos en la Tabla 1 se analizaron con la prueba $X^2$, reportando un valor $X^2$ = 13.24, estimada con 4 grados de libertad y una P=0,01, lo cual permite rechazar la hipótesis nula y aceptar la hipótesis de trabajo sobre la utilidad de método de análisis como herramienta diagnóstica.

## DISCUSIÓN

Las capacidades de aceleración (AC) y desaceleración (DA) de los intervalos R-R caracterizados en los grupos estudiados, mostraron ser valores representativos de dichos grupos, confirmando la asociación de ellos con estas patologías ICC, FA, ASV y el grupo asintomático. La asociación encontrada permite afirmar que existe en ambos componentes del algoritmo de análisis PRSA (AC y DA) un comportamiento específico relativo a cada una de las patologías que las diferencia del grupo de los sujetos normales por tener éste ultimo valores de desaceleracion significativamente mayores al los grupos patológicos, lo cual sugiere fuertemente la acción moduladora del SNA.

La capacidad del algoritmo PRSA de asociar y establecer el comportamiento de aceleración y desaceleración específico en estos grupos y diferenciarlos con el grupo de los sujetos normales, le confiere el carácter diagnóstico de la presencia o no de las patologías ICC, FA y ASV; evidenciando su capacidad de detectar las aceleraciones y desaceleraciones como fluctuaciones del ritmo cardíaco influenciadas por el SNA (19-20, 22).

Este carácter diagnóstico confirmado en el presente estudio coincide con los hallazgos de la investigación de Demming et al. (23), en el que la desaceleración fue un indicador predictivo, en ese caso de la mortalidad en pacientes post-infarto. Además describieron el valor de la DA en el cual los resultados fueron significativos. Aunque a diferencia de ellos, en el presente estudio se consideraron la AC y la DA en tres patologías diferentes a la isquemia coronaria.

Así también coinciden con los hallazgos de Pan et al. (24) quienes reportaron que el índice de la CD en sujetos con ICC era significativamente menor que el de la CD en el grupo control asintomático, relacionando la ICC con un comportamiento disminuido del sistema nervioso parasimpático.

El algoritmo del PRSA se muestra significativamente como una herramienta útil para el diagnóstico, especialmente en las enfermedades cardiacas como la fibrilación auricular, la insuficiencia cardiaca congestiva y las arritmias supraventriculares, que pueden pasar desapercibidas por el paciente y el médico en sus inicios, o puede requerir de un mayor número de exámenes para su diagnostico.

El complejo funcionamiento del sistema nervioso autónomo y el equilibrio entre el simpático y el parasimpático, así como su influencia en la duración de los intervalos RR pueden ser evaluados en el paciente de manera cuantitativa mediante el algoritmo PRSA lo cual abre una ventana para su mayor entendimiento.

El algoritmo PRSA implementado en el presente estudio es económico y de alta aplicabilidad en la práctica clínica; su uso puede ser incorporado entre los estudios que comúnmente se realizan en la consulta, como es la evaluación electrocardiográfica de 24 horas, cuya instalación y evaluación primaria puede estar bajo la responsabilidad del técnico cardiopulmonar.

Se plantea la extensión de la presente investigación a otras patologías cardíacas y no cardíacas, lo cual dado su bajo costo y ausencia de requerimiento de mantenimiento, podria ser aplicado en la red de atención pública primaria y secundaria. En este sentido, las instituciones de estudios superiores tienen un papel importante, al poder facilitar el acceso a herramientas como el algoritmo de análisis PRSA para su aplicación y nuevas investigaciones.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS


1. Fox C, Coady S, Sorlie P, Levy D, Meigs J, D'Agostino R, Wilson P W, Savage PJ. Trends in Cardiovascular Complications of Diabetes. JAMA 2004; 292: 2495-99.

2. World Health Organization. Causes of Death 2008: summary tables [internet] health statistics and health information systems; 2011[12/04/13] disponible en: http://www.who.int/evidence/bod.

3. Organización Panamericana de la Salud (OPS). Situación de Salud en las Américas: Indicadores Básicos de Salud [internet] Sistema Regional de Mortalidad; 2012 [12/04/13] Disponible en: http://ais.paho.org/phip/viz/mort_causasprincipales_lt_oms.asp.

4. Sociedad Española de Cardiología. Arritmias: manejo práctico. [libro electrónico en línea]; Madrid: Grupo Acción Médica; 2007 [consultado: 13 de Abril de 2013]. Disponible en: http://www.secardiologia.es/libros-multimedia/agencia-editorial/libros-cardiologia/2556-arritmias-manejo-practico.

5. European Society of Cardiology. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Eur Heart J. 2012; 33: 2719-47.

6. European Society of Cardiology. Guidelines for the management of atrial fibrillation. Eur Heart J. 2010; 31: 2369-429.

7. European Society of Cardiology. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. Eur Heart J. 2012; 33: 1787-847.

8. Bonafede R, Mosso G. Insuficiencia cardíaca análisis observacional de base de datos. Insuficiencia cardíaca [en internet]. 2008. [Consultado 15 de abril 2013]; 3(2); 65-71. Disponible en: http://www.scielo.org.ar/pdf/ic/v3n2/v3n2a05.pdf

9. American College of Cardiology, American Heart Association, European Society of Cardiology. ACC/AHA/ESC Guidelines for the Management of Patients With Supraventricular Arrhythmias. Eur Heart J. 2003; 24:1857-97.

10. Nolan J, Flapan AD, Capewell S, MacDonald TM, Neilson JMM, Ewing DJ. Decreased cardiac parasympathetic activity in chronic heart failure and its relation to left ventricular function. Br Heart J. 1992; 67:482-5.

11. Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J, Editores. Harrison Principios de medicina interna.18va ed. Nueva York: Mc Graw-Hill; 2012.

12. Task Force of the European Society of Cardiology, The North American Society of Pacing and Electrophysiology Circulation. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Circulation. 1996; 93: 1043-65.

13. Carney RM, Kenneth E, Veith RC. Depression, the autonomic nervous system and coronary heart disease. Phychosom Med. 2005; 67 Suppl 1:S29-S33.

14. Bauer A, Kantelhardt JW, Barthel P, Schneider R, Mäkikallio T, Ulm K, Hnatkova K, Schömig A, Huikuri H, Bunde A, Malik M, Schmidt G. Deceleration capacity of heart rate as a predictor of mortality after myocardial infarction: cohort study. Lancet 2006; 367:1674-81.

15. Gallo JA, Farbiarz J, Álvarez DL. Análisis espectral de la variabilidad de la frecuencia cardíaca. IATREIA 1999; 12(2):61-71.

16. Thakur ND, Sankhe MS, Desai KD. Implementation of HRV system for understanding behaviour of Autonomic nervous system. IJECSE [en internet]. 2012 [Consultado: 12 de abril de 2013]; 1(3):10p. Disponible en: http://www.ijecse.org/wp-content/uploads/2013/01/Volume-1Number-3PP-1197-1207.pdf.

17. Lauer MS. Autonomic function and prognosis. Cleve Clin J Med. 2009; 76 (Suppl 2):S18-22.

18. Libby P, Bonow R, Zipes DP, Braunwald E, editores. Braunwald's Tratado de cardiología. 7ma ed. España: Elseveir; 2006.

19. Campana L, Owens R, Clifford G, Pittman S, Malhotra A. Phase-rectified signal averaging as a sensitive index of autonomic changes with aging. J Appl Physiol. 2010; 108(6):1668-73.

20. Kantelhardt JW, Bauer A, Schumann AY, Barthel P, Schneider R, Malik M, Schmidt G. Phase-rectified signal averaging for the detection of quasi-periodicities and the prediction of cardiovascular risk. Chaos [en internet]. 2007 [Consultado: 13 de abril de 2013]; 17(1):9p. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/51386919.

21. Bauer A, Kantelhardt JW, Bunde A, Barthel P, Schneider R, Malik M, Schmidt G. Phase-rectified signal averaging detects quasi-periodicities in non-stationary data. Physica A. 2006; 364:423-34.

22. Huhn EA, Lobmaier S, Fischer T, Schneider R, Bauer A, Schneider KT, Schmidt G. New computerized fetal heart rate analysis for surveillance of intrauterine growth restriction. Prenant Diagn. 2011; 31:509-14.

23. Demming T, Rzepka D; Lüdde M, Mäuser W, Frey N, Bonnemeier H. Deceleration Capacity is a Powerful Predictor of Overall Mortality in Patients with Non-Ischemic Dilated Cardiomyopathy. Circulation. 2011; 124: A12069.

24. Pan Q, Gong Y, Gong S, Hu Q, Zhang Z, Yan J, Ning G. Enhancing the deceleration capacity index of heart rate by modified-phase-rectified signal averaging. Med Biol Eng. Comput. 2010; 48:399-405.

25. Hernández R, Fernández C, Baptista P. Metodología de la investigación. 4a ed. Colombia: McGraw-Hill; 2006.

26. MIT-BIH Normal Sinus Rhythm Database. Physionet. Disponible en: http://www.physionet.org, NIH, U.S.A. 2006.

27. MIT-BIH Supraventricular Arrhythmia Database. Physionet. Disponible en http://www.physionet.org, NIH, U.S.A. 2006.

28. MIT-BIH Atrial Fibrillation Database. Physionet. Disponible en: http://www.physionet.org, NIH, U.S.A. 2006.

29. Congestive Heart Failure RR Interval Database. Physionet. Disponible en http://www.physionet.org, NIH, U.S.A. 2006.

30. Eblen A, Suarez S. Análisis de correlación y de procesos puntuales de la secuencia de intervalos R-R del electrocardiograma de sujetos normales. Salus 2008; 12(3):27-31.

31. Mateo J, Rieta JJ. Radial basis function neural networks applied to efficient QRST cancellation in atrial fibrillation. Comput Biol Med. 2013; 43:154-163.

32. Schneider R, Bauer A, Kantelhardt JW, Barthel P, Schmidt G. Phase-Rectified Signal Averaging for the Detection of Quasi-Periodicities in Electrocardiogram. IFMBE Proceedings 2007; 16: 38-41.

33. Calc-PRSA Version 1.3-0. Working Group of Biological Signal Analyses of Technische Universität Müchen. Disponible en: http://www.librasch.org/ag/.

Avances en Ciencias de la Salud 2(2):13-19, Diciembre 2012-Mayo 2013
ISSN 2244 - 8098

# EFECTO REPELENTE DE UN EXTRACTO ALCOHÓLICO DE *Syzygium aromaticum* (*Eugenia caryophyllata* L. MYRTACEAE) CONTRA *Aedes aegypti* (LINNAEUS, 1792) SOBRE PIEL HUMANA

Irma F. Agrela, Kerly Palacios, Flor Herrera

Instituto de Investigaciones Biomédicas "Dr. Francisco Triana Alonso" (BIOMED), Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad de Carabobo. Maracay, Estado Aragua. Venezuela

*Autor de Correspondencia: Irma F. Agrela. Correo:agrelairma@hotmail.com*

*Recibido: 12 Diciembre 2012. Aceptado: 21 Febrero 2013*

**RESUMEN**

El uso de repelentes de aplicación tópica evita las molestias ocasionadas por artrópodos hematófagos y representa una alternativa para disminuir el contacto hombre-vector. El N,N-dietil-3-metilbenzamida (DEET) es un producto efectivo aunque se ha reportado reacciones alérgicas y reacciones tóxicas y es por ello que existe gran interés en el desarrollo de repelentes a base de hierbas o aceites esenciales. Con el propósito de evaluar el efecto repelente sobre piel humana de un extracto alcohólico de *Syzygium aromaticum* (Clavo de Olor) se realizaron bioensayos utilizando el método estandarizado por la OMS y dos cepas de *Aedes aegypti* [Distrito Capital (DC) y Rockefeller] frente a un repelente comercial a base de DEET. Los ensayos demostraron que el efecto repelente del extracto aumenta significativamente al aumentar el periodo de maceración y después de 168 y 744 horas de maceración el efecto repelente resultó entre el 70 y 80%. Aunque el efecto repelente del producto comercial a base de DEET fue más prolongado, el extracto obtenido a partir de *S. aromaticum* brinda un 60% protección una hora después de su aplicación.

**Palabras clave:** *Aedes aegypti*, dengue, repelente, tiempo de protección, *Syzygium aromaticum*

**Repellent effect of an alcoholic extract of *Syzygium aromaticum* (*Eugenia caryophyllata* L. myrtaceae) against *Aedes aegypti* (Linnaeus, 1792) on human skin**

**ABSTRACT**

The use of repellents for topical application avoids the annoyance caused by hematophagous arthropods and represents an alternative to reduce the contact man-vector. The N,N-diethyl-3-methylbenzamide (DEET) is an effective repellent although it has been reported to cause allergic and toxic reactions. There is therefore great interest in the development of alternative repellents from natural sources like plant essential oils. In order to evaluate the repellent effect of an alcoholic extract of *Syzygium aromaticum* (clove) on human skin, bioassays based on a standard protocol were performed using two strains of *Aedes aegypti* [Distrito Capital (DC) and Rockefeller]. The results showed that the repellent effect of the extract significantly raised by increasing the maceration period; after 168 and 744 hours the repellent effect was between 70 and 80%. The repellence of the DEET lasted longer than the one from the extract, although at one hour, the extract was still effective at 60 % one hour after application.

**Keywords:** *Aedes aegypti*, dengue, repellent, protection time, *Syzygium aromaticum*

## INTRODUCCIÓN

Una de las principales estrategias utilizadas para el control de enfermedades transmitidas por artrópodos tales como el dengue y la malaria se fundamenta en el uso de insecticidas; no obstante, su uso ha conducido al desarrollo de resistencia por parte de las diferentes especies de artrópodos transmisores de enfermedades (1-3) y provocado daños al medio ambiente. La búsqueda de estrategias más amigables con el medio ambiente ha llevado a diferentes grupos de investigación a explorar la posibilidad de reducir el contacto hombre-vector mediante el uso de productos obtenidos a partir de plantas con efectos repelentes para insectos de importancia médica.

En el mercado existen numerosos productos que utilizan el DEET (N,N-dietil-3-metilbenzamida) como repelente de insectos y aunque este compuesto es un repelente eficaz frente a diferentes especies de mosquitos y garrapatas (4-6); se ha reportado tanto reacciones alérgicas como efectos neurotóxicos, particularmente en niños y mujeres embarazadas (7-9); por otra parte, la mayoría de los usuarios de repelentes a base de DEET señalan que el olor es desagradable y que estos productos dejan una sensación grasosa en la piel.

Los inconvenientes asociados al uso de productos a base de DEET son un motivo para la búsqueda de alternativas y cada vez cobran fuerzas los repelentes de origen natural a base de hierbas o aceites esenciales obtenidos a partir de plantas. En la literatura existen numerosos reportes donde se muestra el efecto repelente de extractos orgánicos y aceites esenciales frente a mosquitos vectores de diversas enfermedades metaxémicas, entre ellos puede mencionarse aquellos obtenidos a partir de *Cymbopogon nardus* (10,11), *C. citratus* (12) *Apium graveolens* (13), *Corymbia spp* (14-16) y *Ocimun sp* (17-19), entre otros.

En la medicina tradicional *Syzygium aromaticum* (clavo de olor) se utiliza para aliviar el dolor y para promover la cicatrización; además se ha utilizado ampliamente en la industria de los perfumes y saborizantes (20). Se ha demostrado sus propiedades antibacterianas (21), antiparasitarias (22, 23), antivirales (24-26)

y antifúngicas (27, 28) así como también se sabe que poseen actividades antioxidantes (29-31), antiinflamatorias (32) y anestésicas (33). Aunque sus propiedades farmacológicas y medicinales son conocidas desde hace mucho tiempo; son pocas las publicaciones sobre el potencial de esta planta como repelente contra mosquitos, específicamente contra *Aedes aegypti*, por ello el motivo de la presente investigación fue evaluar el efecto repelente de un extracto alcohólico de *S. aromaticum*, sobre piel humana contra *Ae. aegypti* bajo condiciones de laboratorio.

## MATERIALES Y MÉTODOS

**Obtención del extracto.** Se colocaron 30 yemas flores de *Syzygium aromaticum* (clavo de olor), en 900 mL de isopropanol al 70% y se mantuvo en maceración durante 24, 48, 72, 168 y 744 horas; al final de cada periodo se tomó una alícuota de 100 mL del extracto y se mezcló con aceite mineral (Jhonson®) en proporción 9:1. Los extractos alcohólicos obtenidos a partir de las yemas florales de *S. aromaticum* fueron probados frente a un repelente comercial el cual contiene DEET al 7,125% (Marca OFF!, en crema; de Johnson & Johnson Inc, USA).

**Mosquitos.** Para el desarrollo de los ensayos se utilizaron hembras adultas pertenecientes a la especie *Ae. aegypti* obtenidas por el "Laboratorio de Resistencia a Insecticidas de la Dirección de Salud Ambiental del Ministerio del Poder Popular para la Salud" en colonias establecidas a partir de material colectado en la comunidad de La Pedrera, ubicada en la zona de Antimano, Distrito Capital y como cepa de referencia se utilizó hembras pertenecientes a la cepa Rockefeller. Los mosquitos fueron criados bajo condiciones estándares y a una temperatura de 27± 2°C, humedad relativa de 65±5% y fotoperiodo de 12 horas. Los mosquitos adultos fueron mantenidos con solución azucarada y se usaron palomas como fuente de la comida sanguínea.

**Preparación previa de los mosquitos.** Antes de la realización de los ensayos se colocaron 100 hembras adultas de 5 a 7 días de edad pertenecientes a ambas cepas de *Ae. aegypti* en jaulas separadas de 30x40x30 cm; estas no habían recibido comida sanguínea y fueron privadas de la solución azucarada 24 horas antes del ensayo.

**Voluntarios.** Adultos saludables de ambos sexos, con edades comprendidas entre 20 y 50 años; sin antecedentes de reacciones alérgicas a la picada de mosquitos y sin enfermedades dermatológicas aparentes fueron invitados a participar como voluntarios en este estudio. Todos los voluntarios que participaron en el estudio fueron informados acerca de los objetivos, la metodología del trabajo y los posibles efectos adversos de los productos a probar antes que firmaran una forma de consentimiento informado. Previo a la realización de los bioensayos con repelente se solicitó a cada participante el lavado riguroso de ambos antebrazos y manos con agua y jabón. Posteriormente, se procedió a lavar ambos antebrazos con isopropanol al 70% y se dejó secar. Al momento del ensayo ambas manos fueron protegidas con guantes.

**Bioensayo de repelente a diferentes tiempos de maceración**. Para el desarrollo de cada ensayo se siguió el protocolo estándar para la evaluación de repelentes sobre piel humana, recomendado por la Organización Mundial de la Salud (34). Un simple ensayo comprendió el uso del mismo lote de mosquitos por el mismo voluntario y se completó en el mismo día. De cada ensayo se hicieron tres réplicas por voluntario, con lotes diferentes de mosquitos pertenecientes a ambas cepas de *Ae. aegypti*.

El antebrazo derecho fue seleccionado como control y el izquierdo para probar los extractos alcohólicos obtenidos a partir de *S.aromaticum*; dichos extractos fueron aplicados en orden creciente al tiempo de maceración.

El primer paso de cada bioensayo consistió en que cada voluntario introdujera su brazo derecho (control) en la jaula que contenía los mosquitos durante 30 segundos y se procedió a contar el número de mosquitos que se posaron o picaron en ese tiempo; luego se procedió a aplicar 1 mL del solvente del producto a ensayar (isopropanol) en el antebrazo derecho, se dejó secar durante dos minutos y se solicitó a cada participante introducir nuevamente el antebrazo en la jaula por 30 segundos. Con la finalidad de considerar válido el ensayo, el número de mosquitos que se posaron o picaron en el antebrazo control en 30 segundos debió ser superior o igual a 10.

Posteriormente, se aplicó 1 mL del producto a ensayar en el antebrazo izquierdo, se dejó secar durante dos minutos y entonces el participante introdujo este antebrazo en la jaula durante 30 segundos, tiempo durante el cual se contó el número de mosquitos que se posaron o picaron. Finalmente, se aplicó una cantidad suficiente del repelente comercial en el antebrazo derecho siguiendo las recomendaciones del fabricante, se solicitó al participante que introdujera su antebrazo derecho en la jaula con los mosquitos y se contabilizó el número de mosquitos que se posaron o picaron durante 30 segundos.

**Tiempo de protección del extracto alcohólico obtenido a partir de *S. aromaticum*.** Para ello se siguió el protocolo propuesto por la Organización Mundial de la Salud (34), en el mismo grupo de voluntarios y utilizando ambas cepas de *Ae. aegypti* (Distrito Capital y Rockefeller). En los ensayos se colocaron en dos jaulas separadas, grupos aproximados de 100 mosquitos, pertenecientes a una misma cepa y a un mismo lote, identificadas como jaula control (repelente comercial) y jaula muestra (extracto alcohólico obtenido de *S. aromaticum*) respectivamente. El antebrazo derecho se utilizó como control y en él se aplicó el repelente comercial siguiendo las indicaciones del fabricante

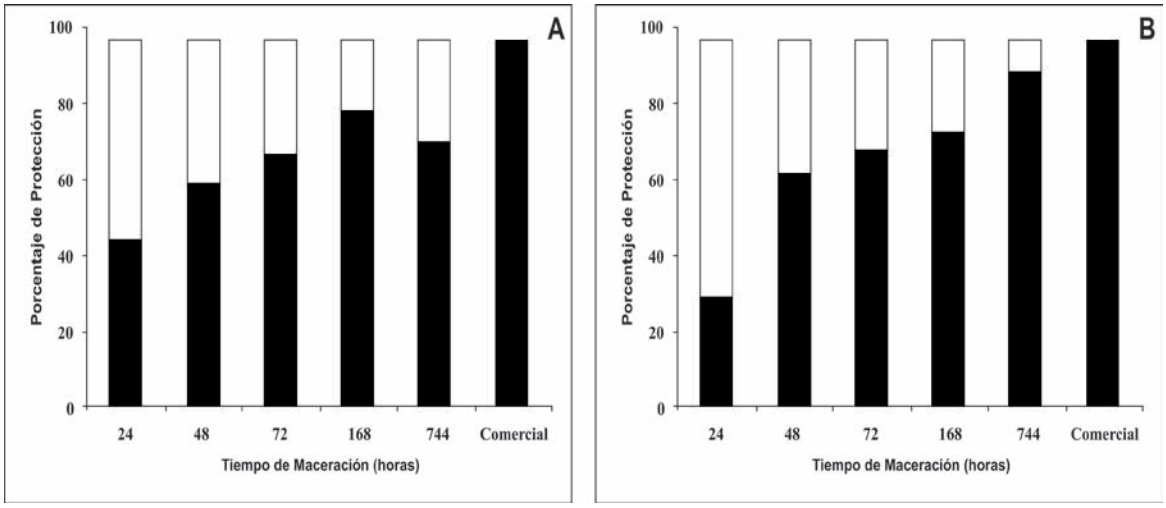



**Figura 1.** Porcentaje de protección obtenido con el extracto alcohólico de *Syzygium aromaticum* y el repelente comercial (Off!, DEET al 7,125%, crema) (porción de la barra de color negro) y la diferencia del porcentaje de protección entre ambos productos (porción de la barra de color blanco). A: *Aedes aegypti* cepa Rockefeller; B: *Ae. aegypti* cepa Distrito Capital

mientras que el antebrazo izquierdo fue usado como prueba y en él se aplicó 1 mL del extracto alcohólico de *S. aromaticum* obtenido después de 72 horas de maceración previo a la confirmación del criterio de validación del ensayo y se procedió a cuantificar el número de mosquitos que se posaron o picaron durante 30 segundos. Este proceso fue repetido durante 90 minutos cada 30 minutos, sin reaplicar los repelentes.

**Análisis de los resultados.** Para propósitos del estudio el porcentaje de protección fue calculado de la siguiente manera p= [1-(T/C)]*100; donde "T" correspondió al número de mosquitos que se posaron o picaron sobre el antebrazo prueba (izquierdo) y "C" fue igual al número de mosquitos que se posaron o picaron sobre el antebrazo control (derecho) (34).

Posteriormente, el efecto del tiempo de maceración de los extractos obtenidos a partir de *S. aromaticum* y la cepa de *Ae. aegypti* en el porcentaje de protección se evaluó mediante un análisis de varianza de dos vías. En caso de existir diferencias estadísticamente significativas entre los tratamientos y la cepa de mosquito éstas fueron evaluadas mediante la prueba de Tukey. Mientras que el tiempo de protección del extracto alcohólico de *S. aromaticum* y el repelente de referencia (DEET) frente a las dos cepas de *Ae. aegypti* fue evaluado mediante la prueba de t de student.

## RESULTADOS

**Bioensayo de repelente a diferentes tiempos de maceración.** Los resultados obtenidos demostraron el efecto repelente de los extractos alcohólicos obtenidos a partir de *S. aromaticum* sobre piel humana contra

**Tabla 1.** Porcentaje de protección sobre piel humana de los extractos alcohólicos de *Syzygium aromaticum* obtenidos a diferentes tiempos de maceración frente a dos cepas de *Aedes aegypti* en comparación con un repelente comercial (Off!, DEET al 7,125%, crema)

| Tiempo de maceración (horas) | Cepa de *Aedes aegypti* | | | |
|---|---|---|---|---|
| | Rockefeller | | Distrito Capital | |
| | Mosquitos que se posaron o picaron | Porcentaje de Protección(*) | Mosquitos que se posaron o picaron | Porcentaje de Protección(*) |
| Control | 27 | -- | 18 | -- |
| 24 | 15 | 44 | 13 | 28 |
| 48 | 11 | 59 | 7 | 61 |
| 72 | 9 | 67 | 6 | 67 |
| 168 | 6 | 78 | 5 | 72 |
| 744 | 8 | 70 | 2 | 89 |
| Repelente Comercial | 1 | 96 | 1 | 94 |

(*) p= [1-(T/C)]*100

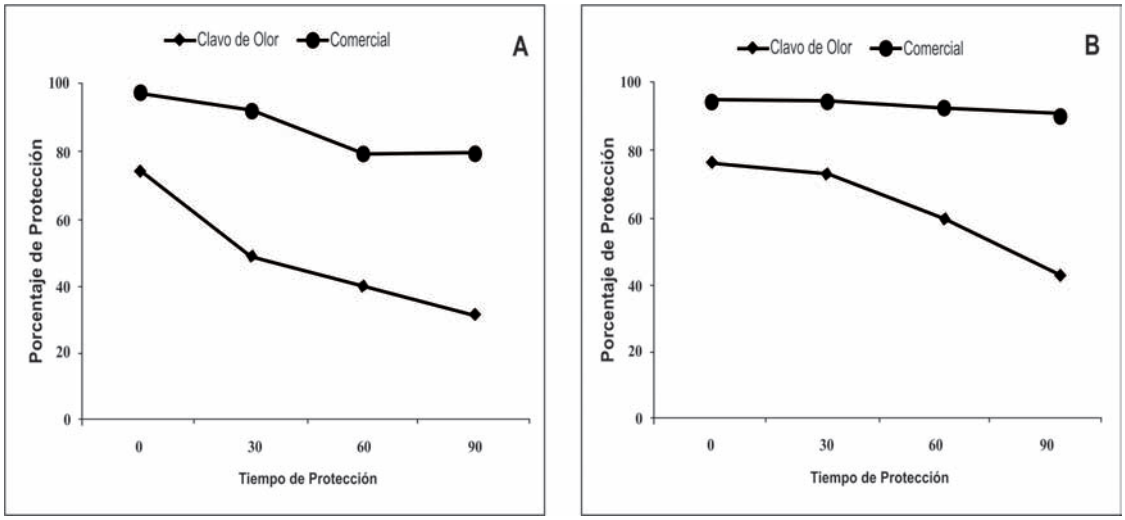



**Figura 2.** Tiempo de protección del extracto de *Syzygium aromaticum* y el repelente comercial (Off!, DEET 7,125%; crema) contra *Aedes aegypti* (A= cepa Rockefeller; B=cepa Distrito Capital)

ambas cepas de *Ae. aegypti*; así mismo, se observó que el porcentaje de protección incrementa con el tiempo de maceración de las yemas florales de S. aromaticum en isopropanol (Tabla 1).

Se observó que la diferencia entre el porcentaje de protección obtenido con los extractos alcohólicos de *S. aromaticum* y el obtenido con el repelente comercial frente a ambas cepas de *Ae. aegypti* se redujo al aumentar el tiempo de maceración (Figura 1).

El análisis estadístico de los resultados demostró que no existen diferencias estadísticamente significativas en la respuesta de los mosquitos pertenecientes a ambas cepas utilizadas (F= 0,06; p =0,8050) pero si se observaron diferencias altamente significativas en relación a los extractos alcohólicos de *S. aromaticum* y el repelente comercial (F=12,86 p= 0,0001). Aunque la prueba de Tukey demostró que los extractos obtenidos a partir de *S. aromaticum* tienen un efecto repelente menor al repelente comercial a base de DEET, la media del porcentaje de protección no difiere para los extractos obtenidos después de 744, 168 y 72 horas de maceración.

**Tiempo de protección del extracto alcohólico obtenido a partir de *S. aromaticum*.** La Figura 2 muestra el porcentaje de protección del extracto preparado a partir de *S. aromaticum* obtenido después de 72 horas de maceración y el efecto provisto por el repelente de referencia durante los primeros 90 minutos después de su aplicación. Aunque los resultados obtenidos muestran que el repelente comercial provee un porcentaje de protección superior al 80% frente a ambas cepas de *Aedes* a lo largo del periodo de observación, el extracto alcohólico obtenido a partir de *S. aromaticum* protege hasta 60% una hora después de su aplicación. El análisis de los resultados mostró diferencias altamente significativas entre ambos repelentes en relación al tiempo de protección (Rockefeller: t= 13,52; df= 23; *p*=0,0001 y DC: t=16,76; df=23; *p*=0,0001).

## DISCUSIÓN

Los ensayos antes descritos demostraron que el extracto alcohólico de *S. aromaticum* tiene efecto repelente contra *Ae aegypti*, aunque dicho efecto fue inferior al observado al usar el repelente comercial a base de DEET. Posiblemente, el efecto repelente de los extractos obtenidos a partir de *S. aromaticum* se deba a la presencia de eugenol, uno de los principales componentes de los extractos alcohólicos obtenidos a partir del clavo de olor y que ha sido señalado como el responsable de gran parte de sus actividades farmacológicas (20, 31).

El análisis de los resultados mostró que a mayor tiempo de maceración mayor efecto protector; esto sugiere que el efecto repelente es dosis dependiente y probablemente un mayor tiempo de maceración permite una mejor y más eficiente extracción de los principios activos presentes en clavo de olor, tal como fue observado por otros investigadores (13, 35-37).

En relación con el tiempo de protección se ha reportado que el Off! en sus diferentes presentaciones ofrece protección durante un tiempo que varía entre 3,5 y 8 horas bajo condiciones de laboratorio (13,38) en nuestro caso el porcentaje de protección resultó ser superior al 80%, 90 minutos después de su aplicación. Con respecto al porcentaje de protección del extracto alcohólico obtenido a partir de *S. aromaticum* los resultados demostraron que éste cae significativamente 1 hora después de su aplicación; probablemente esto se deba a la presencia de compuestos altamente volátiles en el extracto ya que la mayoría de los repelentes obtenidos a partir de plantas protegen contra la picada de los mosquitos por periodos cortos de tiempo (39). Diferentes autores han reportado que el efecto repelente de los extractos o aceites esenciales obtenidos a partir de diferentes plantas mejora si éstos

se mezclan con vainilla; la vainilla fija los compuestos volátiles del repelente potencial a la piel, aumentando significativamente el tiempo de protección (13, 40-42); en nuestro caso se usó aceite mineral con ese propósito, sin embargo parece no haber sido lo suficientemente efectivo.

El extracto alcohólico fue probado frente a dos cepas de *Ae. aegypti*, el principal vector del dengue en nuestro país. El comportamiento de ambas cepas de *Aedes* fue muy similar ya que el análisis estadístico no demostró diferencias significativas entre ambas cepas en relación a su comportamiento frente a los extractos alcohólicos obtenidos y el repelente comercial. La utilidad de un repelente está vinculada a su efecto protector ante el ataque de diferentes especies de artrópodos antropofílicos y en especial que protejan de las picaduras de mosquitos que no sólo son una molestia sino también vectores de enfermedades (ej., malaria, filarias, dengue). Debido a que cada especie de mosquito exhibe un comportamiento diferente frente a un repelente en particular (43) es indispensable realizar pruebas sobre piel humana con el extracto alcohólico de *S. aromaticum* frente a otras especies de mosquitos particularmente aquellos pertenecientes a los géneros *Culex* y *Anopheles*.

Aparte de los efectos alérgicos y neurotóxicos del DEET ya citados, uno de los inconvenientes de muchos repelentes comerciales a base de DEET es la falta de aceptación por parte de los usuarios (13). Los voluntarios que participaron en este estudio manifestaron que el extracto alcohólico obtenido de *S. aromaticum* tiene un aroma muy agradable y no deja sensación grasosa en la piel; además, aunque el estudio no fue suficiente para asegurar que el extracto no causa reacciones adversas, los participantes no manifestaron irritación o dermatitis durante el estudio.

Finalmente, es importante señalar que aunque el repelente comercial a base de DEET resultó ser más efectivo y brinda un tiempo de protección mayor, probablemente el costo de este producto no está alcance de la mayoría de nuestra población, la preparación del extracto alcohólico probado durante la realización de esta investigación puede ser realizada por la población usando recursos técnicos sencillos y empleando para ello elementos que puede adquirir en los mercados locales a muy bajo costo, lo cual significa una opción para personas de escasos recursos.

## AGRADECIMIENTOS

Los autores quieren agradecer a todas las personas que tan gentilmente participaron en el estudio como voluntarios. También agradecemos al Sr. Jesús González y a la Economista Karen Flores del Laboratorio de Resistencia a Insecticidas de la Dirección de Salud Ambiental del Ministerio del Poder Popular para la Salud, por facilitar el material biológico utilizado durante el desarrollo de estos ensayos. La ejecución de este trabajo de investigación fue posible gracias al financiamiento del Fondo Nacional para la Ciencia, Investigación y Tecnología (FONACIT) a través de Misión Ciencia, Sub-proyecto: Nuevas alternativas tecnológicas para la prevención y el control del dengue con la participación ciudadana.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Brooke BD, Humb RH, Koekemorer LL, Dossou-Yovo J, Coetzee M. Evaluation of a polymerized chain reaction assay for detection of pyrethroid insecticide resistance in the malaria vector species of the *Anopheles gambiae* complex. J Am Mosq Control Assoc. 2000; 15: 565-568

2. Severini C, Rom R, Marinucci M, Rajmond M. Mechanisms of insectice resistance in field populations of *Culex pipeens* from Italy. J. Am. Mosq Control Assoc. 1993; 9:164-168

3. World Health Organization. WHO Expert comite on vector biology and control vector resistance to pesticides: fifteenth report of the expert committee on vector biology and control. WHO. Organization Technical Report Series. 1992; 818: 1-62

4. Frances SP, Bugoro H, Butafa C, Cooper RD. Field evaluation of DEET against *Anopheles farauti* al Ndendo (Santa Cruz) Island, Solomon Islands. J. Med. Entomol. 2010; 45 (5): 851-854

5. Golenda CF, Solberg VB, Burge R, Gambel JM, Wirth RA. Gender- related efficacy difference to an extended duration formulation of topical N, N diethyl-m-toluamide (DEET). Am J Trop Med Hyg. 1999; 60: 654-657

6. Frances SP, Eamsila C, Pilakasiri C, Linthicum KJ. Effectiveness of repellent formulations containing DEET against mosquitoes in northeastern Thailand. J Am Mosq Control Assoc. 1996; 12 (2Pt 1): 331-333

7. Koren G, Matsui D, Bailey B. DEET- based insect repellents: safety implications for children and pregnant and lactanting women. CMAJ. 2003; 169 (3): 209-212

8. Briassoulis G, Narlioglou M, Hatzis T. Toxic encephalopathy associated with use of DEET insect repellents: a case analysis of its toxicity in children. Hum Exp Toxicol 2001; 20:8-14

9. Roland E, Jan J, Rigg JM. Toxic encephalopathy in a child after brief exposure to insect repellents. Can Med Assoc J. 1985; 1 (32): 155-156.

10. Müller GC, Junnila A, Butler J, Kravchenko VD, Revay EE, Weis RW, Schlein Y. Efficacy of botanical repellents geraniol, linalool, and citronella against mosquitoes. J. Vector Ecol. 2009; 34 (1): 2-8

11. Lindsay LR, Surgeoner GA, Heal JD, Gallivan GJ. Evaluation of efficacy of 3% critronella candles and 5% citronella incense for protection against field populations of *Aedes* mosquitoes. J. Am Mosq Control Assoc. 1996; 12 (2 Pt 1): 293-4

12. Pushpanathan T, Jebanesan A, Govindarajan M. Larvicidal, ovicidal and repellent activities of *Cymbopogan citratus Stapf* (Graminacea) essential

oil against the filarial mosquito *Culex quinquefasciatus* (say) (Diptera: Culicidae). Trop Biomed. 2006; 23 (2): 208-12

13. Tuetun B, Choochote W, Kanjanapothi D, Rattanachanpichai E, Chaithong U, Chaiwong P, Jitpakdi A, Tippawangkosol P, Riyong D, Pitasawat B. Repellet properties of celery, *Apium graveolens* L., compared with commercial repellents, against mosquitoes under laboratory and field conditions. Trop Med Int Health. 2005; 10 (11): 1190-8

14. Trigg JK. Evaluation of eucaliptus-based repellent against *Anopheles spp* in Tazania. J. Am Mosq Control Assoc. 1996; 12 (2 Pt 1) 243-6

15. Moore SJ, Hill N, Ruiz C, Cameron MM. Field evaluation of traditionally use plant-based insect repellents and fumigants against the vector *Anopheles darlingi* in Riberalta Bolivian Amazon. J. Med. Entomol. 2007a; 44 (4): 624-30

16. Moore SJ, Darling ST, Sihuincha M, Padilla N, Devine GJ. A low-cost repellent for malaria vectors in the Americas: results of two field trials in Guatemala and Peru. Maral J. 2007b; 6:101. También disponible en http://malariajournal.com/content/6/1/101

17. Kweka E J, Mosha F W, Lowassa A, Mahande A M, Mahande MJ, Massenga C P, Tenu F, Lyatuu EE, Mboya MA, Temu E. Longitudinal evaluation of *Ocimum* and other plants effects on the feeding behavioral response of mosquitoes (Diptera: Culicidae) in the field in Tanzania. Parasit & Vectors. 2008ª; 1:42 (http://www.parasitesandvectors.com/content/1/1/42)

18. Kweka E J, Mosha F, Lowassa A, Mahande A M, Kitau J, Matowo J, Mahande MJ, Massenga C P, Tenu F, Feston E, Lyatuu EE, Mboya MA, Mndeme R, Chuwa G, Temu E.. Ethnobotanical study of some of mosquito repellent planst in north-eastern Tanzania. Maral J. 2008b; 7:152 (http://www.malariajournal.com/content/7/1/152)

19. Oparaocha E T, Iwu I, Ahanaku J E. Preliminary study on mosquito repellent and mosquitocidal activities of *Ocimum gratissimun* (L.) grown in Eastern Nigeria. J. Vector Borne Dis. 2010; 47: 45-50

20. Chaieb K, Hajlaoui H, Zmantar T, Kahla-Nakbi AB, Rouabhia M, Mahdouani K, Bakhrouf A. The chemical composition and biological activity of clove essential oil, *Eugenia caryophyllata* (*Syzigium aromaticum* L. Myrtaceae): a short review. Phytother Res. 2007a; 21 (6): 501-6

21. Mandal S, Manisha DebMandal, Saha K, Pal NK. In vitro antibacterial activity of three Indian spices against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Oman Med J. 2011; 26 (5): 319-23

22. Machado M, Dinis AM, Salgueiro L, Custódio JB, Cavaleiro C, Sousa MC. Anti-giardia activity of *Syzygium aromaticum* essential oil and eugenol: effects on growth, viability, adherence and ultrastructure. Exp. Parasitol. 2011; 127 (4): 732-9

23. Bagavan A, Rahuman AA, Kaushik NK, Sahal D. In vitro antimaralarial activity of medicinal plants extracts against *Plamodium falciparum*. Parasitol Res. 2011; 108 (1): 15-22

24. Kurokawa M, Hozumi T, Tsurita M, Kadota S, Namba T, Shiraki K. Biological characterization of eugeniin as anti-herpes simplex virus type 1 compound in vitro and in vivo. J. Pharmacol Exp. Ther. 2001; 297(1): 372-379

25. Kurokawa M, Hozumi T, Basnet P, Nakano M, Kadota S, Namba T, Kawana T, Shiraki K. Purification and characterization of eugeniin as an anti-herpesvirus compound fro, *Geum japonicum* and *Syzygium aromaticum*. J. Pharmacol Exp. Ther. 1998; 284 (2): 728-35

26. Yukawa TA. Kurokawa M, Sato H, Yoshida Y, Kageyama S, Hasegawa T, Namba T, Imakita M, Hozumi T, Shiraki K. Prophylactic treatment of cytomegalovirus infection with traditional herbs. Antiviral Res. 1996; 32 (2):63-70

27. Pinto E, Vale-Silva L, Cavaleiro C, Salgueiro L. Antifugal activity of clove essential oil from *Syzygium aromaticum* on Candida, Aspergillus and dermatophytes species. J. Med. Microbiol. 2009; 58 (Pt 11): 1454-62

28. Chaied K, Zmantar T, Ksouri R, Hajlaoui H, Mahdouani K, Abdelly C, Bakhrouf A. Antioxidant properties of essential oil of *Eugenia caryophyllata* and its antifugal activity against a large number of clinical Candida species. Mycoses. 2007b; 50 (7): 403-6

29. Yoshimura M, Amakura Y, Yoshida T. Polyphenolic compounds in clove and pimento and their antioxidative activities. Biosci Biotechnol Biochem. 2011; 75 (11): 2207-12

30. Niwano Y, Saito K, Yoshizaki F, Kohno M, Ozawa T. Extensive screening for herbal extracts with potent antioxidant properties. J. Clin. Biochem Nutr. 2011; 48 (1): 78-84

31. Jirovetz L, Bucbauer G, Stoilova I, Stoyanova A, Krastanov A, Schmidt E. Chemical composition and antioxidant properties of clove leaf essential oil. J. Agric Food Chem. 2006; 54 (17): 6303-7

32. Bachiega TF, de Sousa JP, Bastos JK, Sforcin JM. Clove and eugenol in noncytotoxic concentrations exert immunomodulatory/anti-inflammatory action on cytokine production by murine macrophages. J Pharm Pharmocol. 2012; 64(4): 610-616

33. Ghelardini C, Galeotti N, Di Cesare Mannelli L, Mazzanti G, Bartolini A. Local anaesthetic activity of beta-caryophyllene. Farmaco. 2001; 56(5-7): 387-389

34. OMS. Guidelines for efficacy testing of mosquito repellents for human skin. 2009; (http://www.who/htm/ntd/whopes/2009-4)

35. Panneerselvam C, Murugan K, Kovendan K, Mahesh Kumar P. Mosquito larvicidal, pupicidal, adulticidal and repellent activity of *Artemisia nilagirica* (Family: Compositae) against *Anopheles stephensi* and

*Aedes aegypti*. Parasitol Res. 2012; 111(6): 2241-51

36. Rajkumar S, Jebanesan A. Oviposition deterret and skin repellent activities of *Solanum trilobatum* leaf extract against the malarial vector *Anopheles stephensi*. J. Insect Sci. 2005; 5:15

37. Conti B, Benelli G, Leonardi M, Afifi FU, Cervelli C, Profeti R, Pistelli L, Canale A. Repellent effect of *Salvia dorisiana*, *S. longifolia* and *S. sclarea* (Lamiaceae) essential oils against the mosquito *Aedes albopictus* Skuse (Diptera: Culicidae). Parasitol Res. 2012; 111(1): 291-299

38. Barnard DR, Xue RD. Laboratory evaluation of mosquito repellents against *Aedes albopictus, Culex nigripalpus* and *Ochlerotatus triseriatus* (Diptera: Culicidae). J Med Entomol. 2004; 41: 726-730

39. Ferreira M, Moore SJ. Plant-based insect repellents: a review of their efficacy, development and testing. Malaria J. 2011; 10 (suppl 1): S11 (http://www.malariajournal.com/content/10/S1/S11)

40. Tawatsin a, Wratten SD, Scott RR, Thavara U, Techadamrongsin Y. Repellency of volatile oils from plants against three mosquito vectors. J Vector Ecol. 2001; 26(1): 72-82

41. Kongkaew C, Sakunrag I, Chaiyakunapruk N, Tawatsin A. Effectiveness of citronella preparations in preventing mosquito bites: systematic review of controlled laboratory experimental studies. Trop Med Int Health. 2011; 16 (7): 802-810.

42. Kim SI, Yoon JS, Baeck SJ, Lee SH, Ahn YJ, Kwon HW. Toxicity and synergic repellency of plant essential oil mixtures with vanillin against *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae). J Med Entomol. 2012; 49 (4): 876-885

43. Robert LL, Hallam JA, Seeley DC, Roberts LW, Wirtz RA. Comparative sensitivity of four *Anopheles* (Diptera: Culicidae) to five repellents. J Med Entomol. 1991; 28 (3): 417-420.

Avances en Ciencias de la Salud 2(2):20-24, Diciembre 2012-Mayo 2013
ISSN 2244 - 8098

# INCIDENCIA DE PATOLOGÍAS PROSTÁTICAS EN MARACAY, ESTADO ARAGUA. VENEZUELA. MARZO-JULIO 2012

Camila González[1], Joselyn Díaz[1], Ligia García[2]

[1]Escuela de Medicina Dr. Witremundo Torrealba. Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad de Carabobo. Maracay, Edo Aragua. Venezuela. [2]Unidad de Anatomía Patológica Hospital Lic. José María Benítez. La Victoria Edo. Aragua. Venezuela.

*Autor de Correspondencia: Camila González. Correo: cleocgt@hotmail.com*

*Recibido: 8 Enero 2013. Aceptado: 14 Febrero 2013*

**RESUMEN**

Existen diversas patologías que afectan a la próstata, las principales son: inflamaciones (prostatitis), hiperplasia y carcinoma. Son escasos los estudios realizados en el estado sobre la incidencia de cáncer de próstata. La mayoría de los pacientes que presentan patologías prostáticas acuden a instituciones privadas las cuales no reportan las estadísticas a los entes regionales. Esto podría influir de manera notable en la morbimortalidad, ya que no existen registros estadísticos que muestren la incidencia real en los pacientes en edad de riesgo. El objetivo de la investigación fue conocer la incidencia de las principales patologías prostáticas en las muestras recibidas durante el período Marzo-Julio 2012 en un centro privado. El diseño de la investigación fue no experimental, transversal en el área de ciencias básicas. La muestra en estudio fue de 300 próstatas recibidas como: resección transuretral (RTU), Tru-Cut, y prostatectomía. Los resultados muestran que las patologías benignas son más frecuentes con un 80% de los cuales un 51% corresponde a la hiperplasia prostática benigna (HPB) y un 49% a la Prostatitis Crónica, ambas con predominio en el rango de edades de 63-80 años. Mientras que el Adenocarcinoma (ADC) ocupo un 16% del total; predominando dentro del mismo el subtipo poco diferenciado con un 55%. En menor frecuencia se evidenció patologías como Esclerosis de Cuello Vesical (ECV), Proliferación Acinar Atípica Pequeña (ASAP) y el Carcinoma Urotelial Infiltrativo. En conclusión la incidencia de patologías prostáticas es potencialmente significativa en la población masculina en el rango de 63 a 80 años de edad.

**Palabras clave:** Próstata, Patologías, Adenocarcinoma, Hiperplasia, Prostatitis

**Incidence of prostatic diseases in Maracay, Aragua State. Venezuela. March-July 2012**

**ABSTRACT**

Many pathologies affect the prostate; the principal are: inflammation like prostatitis, hyperplasia and carcinoma. There are few studies in the State on the incidence of prostate cancer. Most patients with prostatic pathology attend private institutions which do not report statistics to regional authorities. This could represent a significant impact on morbidity and mortality, as there is no adequate information on the male population and reliable statistics that show the actual incidence in patients who are likely to suffer this pathology. The objective of the research was to demonstrate the incidence of principal prostatic pathology in the samples received during the period March-July 2012. The investigation design was non experimental, transverse in the basic science field. The study consisted of 300 prostates received as: transurethral resection (RTU), Tru- Cut and prostatectomy. The results show that are more frequent benign pathologies with an 80%, wich 51% response to prostatic hyperplasia (HPB) and a 49% of chronic prostatitis, both are more frequent in the age from 63 to 80 years. Meanwhile Adenocarcinoma (ADC) was a 16%; the most frequent poorly differentiated subtype with 55% within the range from 63 to 68 years of age. In lower incidence, was shown pathologies as bladder neck sclerosis, small acinar proliferation and infiltrative urothelial carcinoma. Finally, the incidence of prostatic pathologies is particularly high in the male population aged 63-68 attending private health institutions.

**Keywords:** prostate, pathologies, adenocarcinoma, hyperplasia, prostatitis

## INTRODUCCION

La próstata es una glándula sexual masculina cuya principal función es producir líquido prostático durante la eyaculación. Tiene forma de castaña, pesa 20 a 25 g y mide 3 x 4 x 2,5 cm en el hombre adulto. Está alojada en el compartimiento o nicho prostático inmediatamente por debajo de la vejiga, en relación con la cual se halla su base o cara superior (1,2). Existen diversas patologías que afectan a la próstata, las principales son: inflamaciones (prostatitis), hiperplasia y carcinoma (3).

Los trastornos inflamatorios incluyen prostatitis bacteriana aguda, prostatitis bacteriana crónica, prostatitis granulomatosa, granulomas y abscesos (3). La prostatitis se presenta a diversas edades; la aguda bacteriana y viral es generalmente en menores de 40 años y son raramente vistas en especímenes quirúrgicos, mientras que la prostatitis crónica es más frecuente en mayores de 50 años (4). La hiperplasia prostática benigna (HPB) es un aumento de tamaño de la zona de transición y de la región periuretral proximal, es causa de un proceso hiperplásico expansivo del tejido glandular y del estroma. La consistencia de la glándula hiperplásica es menor de la que suele tener el cáncer de la próstata (1). Se observa aproximadamente en el 20% de los hombres de 40 años, en el 70% a los 60 años y en el 90% a los 70 años. Sólo en el 50% de los que presentan evidencias microscópicas de hiperplasia se observa un agrandamiento clínicamente

detectable de la próstata; de estos pacientes, sólo el 50% desarrollan síntomas clínicos (3).

El cáncer de próstata ocupa el segundo lugar en casos informados de cáncer y el primero en número de muertes por la enfermedad, lo cual representa un problema de salud pública debido a los costos de tratamiento y de soporte aun así los reportes de metástasis de cáncer de próstata concuerdan en demostrar que el diagnostico es tardío. Aumenta a partir de los 40 años, llegando a su pico máximo a los 80 años (3). El 80% de los casos se diagnostican en hombres de más de 65 años, siendo la edad media del diagnóstico 72 años.

De los tipos de neoplasias malignas el más común es el adenocarcinoma (ADC). Existen también otros tipos histológicos de carcinoma prostático que son menos frecuentes como el carcinoma de epitelio de transición, el carcinoma epidermoide y el carcinosarcoma (1). El ADC se origina en la zona periférica, aunque ocasionalmente se desarrolla de la zona de transición. Deriva de los acinos glandulares, muy pocos, no más del 3%, lo harían de los conductos glandulares. En el 85% de los casos es un carcinoma multifocal o extenso, en menos del 10% es uninodular (1). La clasificación en uso para determinar el grado de malignidad histológica del carcinoma prostático es la escala de Gleason. Según ésta se distinguen 5 tipos histológicos, que van desde un adenocarcinoma tubular bien diferenciado, de crecimiento expansivo (tipo 1) hasta uno muy poco diferenciado e infiltrante (tipo 5). Los tipos más frecuentes son el 3 y el 4, que en conjunto tienen una frecuencia relativa de cerca de 60% y corresponden a un adenocarcinoma tubular moderadamente diferenciado y poco diferenciado, respectivamente. El grado de Gleason está dado por suma de los dos tipos predominantes en cada caso. Los grados 8, 9 y 10 tienen metástasis ganglionares regionales en más del 90% de los casos y son los de peor pronóstico. Los grados 2, 3 y 4 no tienen metástasis y son de muy buen pronóstico (1,4,5).

Para un hombre de 50 años el riesgo de desarrollar cáncer de próstata a lo largo de su vida es del 42%, el de tener sintomatología clínica es del 9,5% y el de morir por esta causa del 2,9%. La supervivencia específica del cáncer de próstata confinado al órgano, no tratado es del 93,8% a los cinco años (6). El cáncer prostático es la primera causa de muerte por cáncer en hombres en Venezuela. Salud en las Américas, 2002 publica que el cáncer de próstata es la tercera causa común de muertes cáncer-específicas entre los hombres de Venezuela en 1999, con un índice de mortalidad de 11.0/100,000 (7). La Organización Mundial de la Salud (OMS) proporciona los datos siguientes para el cáncer de próstata en Venezuela (7): con una incidencia edad-estandarizada estimada (en 2002): 38/100,000 y un índice de mortalidad edad-estandarizado estimado (en 2005): 25/100,000. Según los datos estadísticos publicados en el Anuario Epidemiológico de 2005 y los datos de morbilidad del registro central de cáncer, del programa de oncología del Ministerio del Poder Popular para la Salud, el cáncer de próstata es el más frecuente en la población masculina, con una incidencia estimada en 4.408 casos y 1799 muertes (8). La Revista Venezolana de Oncología en su edición de Diciembre 2006 indica que el cáncer de próstata constituye en Venezuela una de las primeras causas de morbilidad y mortalidad, hasta tanto, que una de cada cuatro personas si alcanza la edad de 74 años, puede padecer alguna de sus variedades y una de cada siete tiene el riesgo de morir por cáncer. El cáncer ocupa el segundo lugar entre las diversas causas de muerte, posición, que ha mantenido en los últimos 25 años, siendo sólo superado por enfermedades del corazón y representando el 15 % de la mortalidad diagnosticada en el país (9). Es por ello importante determinar la incidencia real de las principales patologías prostáticas que se presentan en la muestras recibidas en los diferentes centros anatomopatológicos privados y hacer pesquisa de manera precoz para permitir un mayor alcance a la población en general, con lo cual se logra tratamiento oportuno (10,11).

El objetivo general de este trabajo de investigación fue describir las principales patologías prostáticas en las muestras recibidas en un centro privado de Anatomía Patológica, en la ciudad de Maracay en el período Marzo-Julio 2012.

## MATERIALES Y MÉTODOS

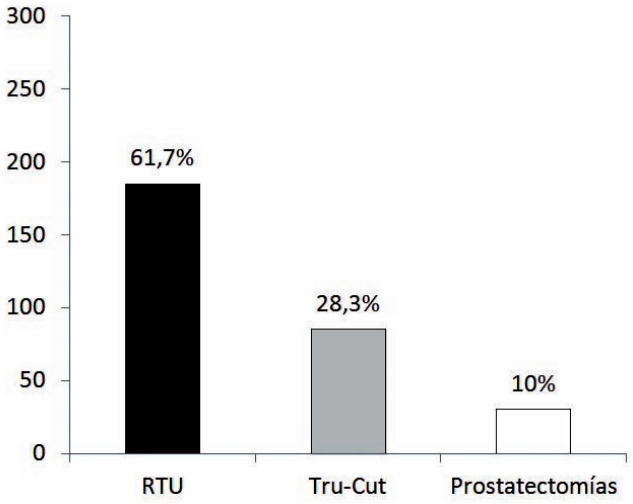
El estudio de la incidencia de las patologías prostáticas se considera una investigación de ciencias básicas de acuerdo al ámbito de competencia en las ciencias de la salud con un control no experimental sobre la variable y transversal en relación al tiempo. La muestra estuvo constituida por 300 muestras de tejido prostático divididas en Resección transuretral (RTU), Tru-Cut y prostatectomía; sin criterios de inclusión que fueron recibidas en el Laboratorio de Anatomía Patológica Dr. Aquiles Lara el cual es un centro de referencia a nivel estadal, ubicado en La urbanización El Bosque, Maracay las cuales fueron remitidas por especialistas de toda la ciudad de Maracay durante un período de tiempo comprendido entre marzo 2012 y Julio 2012.

Para el procesamiento de las muestras se seleccionaron las muestras prostáticas y se registraron en la ficha de recolección de datos, se realizó un protocolo de cortes seleccionándolos por macroscopía, se introdujeron en casetes los cuales pasaron por un proceso de fijación en alcohol al 95%, 80% y 75%, Xilol y parafina, en el Citadel 2000 Shandon durante un período de 12 horas. Posteriormente se colocaron en el Histocentre 2 Shandon donde se procesó nuevamente la parafina para permitir cortes microscópicos adecuados con el microtomo Cut 2020 B High Profile 1. Estos cortes se colocaron en láminas de vidrio que pasaron por un baño de maría (Thermo Scientific Section Flotation Bath) y un proceso de coloración con Hematoxilina de Harris y Eosina fucsina y se fijó con Mar-Tex. Posteriormente se realizó la visualización microscópica de la muestra y se registraron los resultados en una base de datos

de Excel donde se clasificaron las patologías acorde al criterio del Dr. Aquiles Lara Anatomopatólogo jefe del laboratorio manejado.

## RESULTADOS

Se estudiaron un total de 300 muestras prostáticas recibidas durante el período Marzo-Julio 2012 divididas en 3 formas de corte como lo son RTU, Tru-Cut y Prostatectomías.




**Fuente:** Labopath

**Figura 1.** Distribución de las muestras prostáticas recibidas durante el período Marzo-Julio 2012 de acuerdo al tipo de corte para estudio.

Como se evidencia en la figura 1 el corte tipo RTU predominó con un 61.7% que equivalen a 185 muestras. Es importante nombrar los factores que pueden haber influido sobre los resultados, ocasionando así sesgos de los mismos. El principal fue el muestreo prostático no adecuado por parte de los especialistas que remitieron las biopsias al laboratorio de anatomía patológica y por ende los cortes incluidos pudieran no tener patologías en una próstata que si la presenta. Cabe destacar que en muchas de las muestras examinadas coexisten varias patologías, así como existen pacientes que presentan varias muestras simultáneas de tejido prostático, este hecho provoco que se encontraran un mayor número de patologías con respecto al total estudiado.

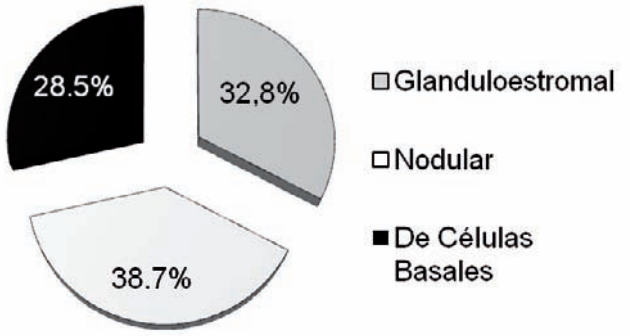
Se clasificaron las patologías en benignas, malignas y otras y se subdividieron a su vez en grupos etarios que van desde los 39 a los 98 años. En la tabla 1 se puede apreciar que hay mayor incidencia de hiperplasia prostática benigna, la cual muestra mayor frecuencia en el grupo etario de 63 a 80 años. La prostatitis fue documentada en 171 casos, mientras que un grupo poco significativo no presentó ningún tipo de alteraciones.

**Tabla 1.** Incidencia de patologías prostáticas benignas durante el período Marzo-Julio 2012

| Grupo Etario | Hiperplasia Benigna | Prostatitis Crónica | Sin Alteraciones |
|---|---|---|---|
| 39-62 años | 81 | 62 | 1 |
| 63-80 años | 142 | 99 | 2 |
| 81-98 años | 17 | 10 | 1 |
| **Total** | 240 | 171 | 4 |

**Fuente:** Labopath

Se realizó una subdivisión de la hiperplasia prostática en 3 tipos histológicos donde se evidenció que el subtipo nodular fue el predominante con 129 muestras diagnosticadas, seguida por la glándulo estromal con 109 muestras y por último la hiperplasia de células basales con 95 muestras, tal como lo muestra la Figura 2.




**Fuente:** Labopath

**Figura. 2** Incidencia de tipos de hiperplasia prostática según grupo etario durante el período Marzo-Julio 2012-09-27

Con respecto a las patologías malignas se evidenció una menor incidencia con un total de 16% que corresponden a 80 muestras, subdividiéndose a su vez en 3 subtipos de acuerdo a la Escala de Gleason como lo muestra la tabla 2.

Al igual que en las patologías benignas se evidencia que en el grupo etario entre 63-80 años se ubica el mayor número de casos. De igual forma el subtipo poco diferenciado predominó con un total de 44 casos que corresponden a un 55% del total, seguido por el moderadamente diferenciado con un 38% y el bien diferenciado en último lugar con un 4% que equivale a 6 muestras.

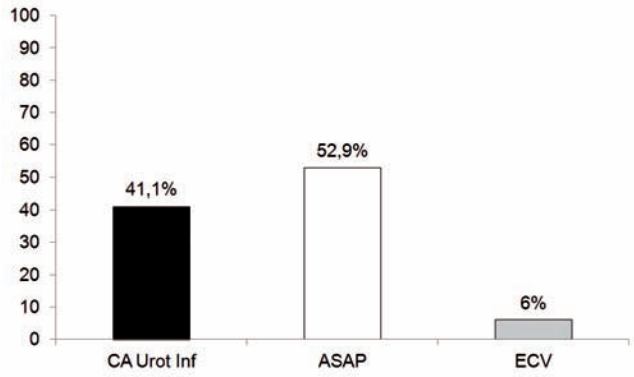
**Tabla 2.** Incidencia de patologías malignas durante el período Marzo-Julio 2012

| Grupo Etario | ADC poco diferenciado | ADC moderadamente diferenciado | ADC bien diferenciado |
|---|---|---|---|
| 39-62 años | 13 | 11 | 2 |
| 63-80 años | 28 | 16 | 4 |
| 81-98 años | 3 | 3 | 0 |
| **Total** | 44 | 30 | 6 |

**Fuente:** Labopath

Por último se reportan en la Figura 3 otras patologías encontradas tales como el Carcinoma Urotelial

Infiltrativo (CA Urot. Inf) con 7 casos, 1 caso de esclerosis de cuello vesical (ECV) y 9 casos de proliferación Acinar atípica pequeña (ASAP); siendo éstos hallazgos casuales presentes en las muestras de los pacientes por encima de los 63 años de edad.




**Fuente:** Labopath

**Figura 3.** Incidencia de otras alteraciones prostáticas durante el período Marzo-Julio 2012

## DISCUSIÓN

En el Estado Aragua la pesquisa de Cáncer se rige por las Reglas de Oro del Programa Prevención y Control de Cáncer de Próstata basado en los programas de salud del Ministerio del Poder Popular Para la Salud (MPPS) que se rige por las pautas de la OMS. Dicho programa considera como Población Objeto: a sujetos asintomáticos mayores de 50 años y/o Hombres mayores de 45 años con factores de riesgo (antecedentes familiares de Cáncer de Próstata y Afro americanos, ingesta de calcio, vitamina E y dieta rica en grasas (10, 12). De igual forma la Fundación del Cáncer de Próstata (PCF, por sus siglas en inglés) reporta que los hombres menores de 40 años no deben preocuparse tanto como aquellos que superan esa edad. Si bien 1 de cada 10,000 hombres menores de 40 años será diagnosticado con cáncer de próstata. Durante la realización de este estudio se evidenció un caso de ADC en un hombre de 40 años, el cual no está estipulado dentro de la edad para pesquisa del programa de cáncer de próstata del estado Aragua (12), por ende este programa excluye a hombres jóvenes que de igual forma pudieran cursar con patologías malignas y que no han sido estudiados, lo cual afecta de manera directa el pronóstico con respecto a la enfermedad. Es de importancia destacar que el pronóstico de los pacientes depende de diversos factores como la edad, estadificación microscópica, márgenes quirúrgicos, volumen tumoral, edad, diagnóstico, infiltración perineural, entre otros factores; siendo el principal el estadio clínico y la detección precoz (3).

Se pudo apreciar mayor frecuencia la presencia de patologías benignas en el grupo de pacientes por encima de 60 años, corroborando de esta manera los resultados retratados en la bibliografía consultada (2, 3, 5).

El grupo donde se ubica el mayor número de ADC corresponde a las edades de 63-80 años, teniendo predomino marcado entre los 63-68 años confirmando así lo publicado en el Acta Urológica Española en Noviembre del 2007 donde se concluyó que en Venezuela, el cáncer de próstata ocupa el primer lugar en número de muertes y que la edad de aparición aumenta su frecuencia entre 55 y 65 años (11).

Se hizo evidente el diagnóstico tardío de los casos con ADC, ya que aproximadamente un 60% de las muestras presentaban infiltración perineural y vascular y en un 80% de las Prostatectomías radicales se encontraron ganglios inguinales reactivos. Concordando en este punto con el Dr. Luis Capote Coordinador del Registro de Cáncer del Programa de Oncología del MPPS quien dice que el cáncer de próstata es el más frecuente en la población masculina y el que presenta actualmente mayor mortalidad (12). Esto habla a favor de la necesidad de modificar las pautas para el diagnóstico de carcinomas prostáticos, reducir la edad de estudio e incrementar la información dentro de la población planteando la importancia de consultar a tiempo.

## AGRADECIMIENTOS

Un agradecimiento especial a los doctores: Aquiles Lara A., Solángela Mendoza, María Infranco, Ligia García, Gipsy Inojosa y al profesor Luis Ojeda por su asesoría científica, revisión crítica del proyecto de investigación y apoyo incondicional.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Rosenberg Helmar. Lecciones de Anatomía Patológica: Capítulo 5 Aparatos Urinario y Genital Masculino: Patología Prostática. (En línea). Pontificia Universidad Católica de Chile. (Fecha de acceso 29 de mayo de 2011). URL disponible en: http://escuela.med.puc.cl/publ/anatomiapatologica/05Genital_masc/5prostata.html

2. Rosai Juan. Rosai & Ackerman´s Surgical Pathology. 10ma Ed. Ed: Mosby 2011.

3. Richard N. Mitchel, Vinay Kumar, Abul K. Abbas, Nelson Fausto. Compendio de Robbins y Cotrán Patología Estructural y Funcional. 7ma Ed. Madrid: Elsevier SA; 2007.

4. Bostwick David y Cheng Liang. Urologic Surgical Pathology. 2da Ed. Madrid: Mosby Elsevier. 2008

5. Amin Mahul y Cols. Gleason grading of prostate cáncer. Philadelphia. Ed: Lippincott Williams & Wilkins. 2004

6. Ayala y Cols. Guía para el Manejo del Cáncer de Próstata. Instituto Oncológico Gobierno Vasco. URL disponible en: http://www.oncologico.org/cancer_prostata/pdfs/01guia.pdf

7. Ferlay E. Base de datos 2002 de GLOBOCAN. Datos Sobre Cáncer de Próstata en Venezuela. Actualizada 14 noviembre de 2008. URL disponible en: http://cplatinoamerica.wordpress.com/mapa-del-sitio/venezuela/datos/

8. Capote Negrín Luis. Frecuencia del Cáncer en

Venezuela. Fundación Badan 30 años Tema 2. 2008. URL disponible en: http://www.fundacionbadan.org/30temaspdf/fasc-nro2.pdf

9. Capote Negrin, Luis G. Aspectos epidemiológicos del cáncer en Venezuela. Rev. Venez Oncol 2006; 18(4):269-281.

10. Chang F., Dávila S., Ovalles V., Mejías E., Rodríguez O., Rodríguez R. Adenopatía Cervical como presentación de Adenocarcinoma de Próstata. Actas Urol Esp. 2007; 31(10):1193-1195.

11. Capote Negrín Luis. Frecuencia del Cáncer en Venezuela. Fundación Badan tema 2. URL disponible en: http://www.fundacionbadan.org/30temaspdf/fasc-nro2.pdf

12. Reglas de Oro Programa Prevención y Control CA Próstata Aragua. Facilitado por CORPOSALUD.

Avances en Ciencias de la Salud 2(2):25-29, Diciembre 2012-Mayo 2013
ISSN 2244 - 8098

# CAMBIOS EN LAS CONCENTRACIONES DE $NA^+$, $K^+$ Y $CL^-$ EN LA SALIVA HUMANA INDUCIDOS POR EL CICLO OVÁRICO

Flor Correa[1], Luisa Correa[1], Andrea Da Silva[1], Adriana Gómez[1], Antonio Eblen-Zajjur[2]

[1]Escuela de Medicina. Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad de Carabobo. [2]Laboratorio de Neurofisiología, Departamento de Ciencias Fisiológicas. Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Carabobo. Valencia, Estado Carabobo. Venezuela

*Autor de Correspondencia: Antonio Eblén-Zajjur. Correo: aeblen@uc.edu.ve*

*Recibido: 4 Febrero 2013. Aceptado: 15 Abril 2013*

## RESUMEN

Durante el ciclo menstrual ocurren cambios fisiológicos bajo el control hormonal de estrógenos y progestágenos que alteran las funciones reproductivas y sistémicas. Objetivos: Determinar los cambios en las concentraciones de $Na^+$, $K^+$ y $Cl^-$ salival inducidos por el ciclo ovárico. **Materiales y Métodos:** se realizó un estudio correlacional, con una muestra de 68 estudiantes aparentemente sanas de la Universidad de Carabobo; se tomó muestras de saliva basal y datos clínicos. Los datos fueron procesados a través de estadística no paramétrica Mann Whitney; el análisis de correlaciones y de regresión se realizó con funciones lineales y no lineales por el método de Pearson. **Resultados:** las concentraciones de sodio salival se correlacionan sinusoidalmente con el ciclo menstrual, como lo detecta el análisis de regresión con ajuste sinusoidal de fase libre, con amplitud 13,9mEq.$L^{-1}$; fase 1,93 días, período 18,85 días y mesor 34,84mEq.$L^{-1}$, ($r^2$=0,18; P=0,0012), apreciándose en la ovulación un amplio descenso; las variaciones en las concentraciones de potasio y cloro en saliva no se correlacionan con el ciclo menstrual; la sumatoria total de estos tres iones se correlaciona con el ciclo menstrual siguiendo un ajuste sinusoidal, similar al observado con el sodio. **Conclusiones:** las variaciones en la concentración de sodio y de electrolitos totales en la saliva se asocian de manera significativa con el ciclo ovárico, probablemente las hormonas responsables de dicho ciclo influyan en la absorción y secreción de electrolitos en las glándulas salivales por un moderado efecto mineralocorticoide.

**Palabras Claves:** electrolitos, saliva, ciclo ovárico.

### Ovarian cycle induced changes of $Na^+$, $K^+$ and $Cl^-$ concentrations in human saliva

## ABSTRACT

During the menstrual cycle physiological changes happen under the control of estrogen and progesterone altering systemic and reproductive functions. Objectives: To determine the changes in the concentrations of salivary $Na^+$, $K^+$ and $Cl^-$ induced by the ovarian cycle. **Materials and Methods:** In a correlation study with a sample of 68 healthy College students, resting saliva samples were taken, as well as clinical data. Cycle phase values were compared by nonparametric Mann-Whitney test; Pearson correlation analysis and regression were performed with linear and nonlinear fitting functions. **Results:** salivary sodium concentrations correlate sinusoidally with the menstrual cycle, as detected by regression analysis with free phase sinusoidal fitting functions with amplitude 13.9 mEq.$L^{-1}$, phase 1.93 days, 18.85 days period and 34.84 mEq.$L^{-1}$ mesor, ($r^2$ = 0.18, P = 0.0012), showing a large decrease during ovulation, the variations in the concentrations of potassium and chloride in saliva do not correlate with the menstrual cycle, the sum of these three ions was correlated with the menstrual cycle following a sinusoidal fit, similar to the observed with sodium. **Conclusions:** the variations observed in the concentration of sodium and total electrolytes in saliva are associated with the menstrual cycle; probably the hormones that are responsible of such cycle modify absorption and secretion of electrolytes on salivary glands by a moderate mineralocorticoid effect.

**Keywords:** Concentrations, electrolyte, saliva, ovarian cycle.

## INTRODUCCIÓN

Recientemente, se ha manifestado la importancia del diagnóstico temprano de enfermedades que afectan el funcionamiento del aparato reproductor femenino, tomando en cuenta el estudio de las hormonas que regulan estos procesos, tales como la progesterona y los estrógenos. Dichas hormonas no sólo regulan el ciclo en el que se produce la maduración de los ovocitos, la ovulación, la menstruación y la fase luteínica; sino que durante estos acontecimientos, se producen en el organismo alteraciones hidroelectrolíticas de la mayoría de los compartimientos corporales (1) por lo que es probable la existencia de cambios en las concentraciones de $Na^+$, $K^+$, $Cl^-$ en la saliva inducidos por el ciclo ovárico.

Sin embargo, el conocimiento existente con respecto a la relación de las fluctuaciones de las hormonas femeninas sobre la composición química hidroelectrolítica de la saliva, es escaso y contradictorio.

La concentración hidroelectrolítica salival varia considerablemente entre días, y/o en un mismo día, esto depende de factores inherentes a cada individuo en cada momento (1,2). En estado de deshidratación, se activan mecanismos homeostáticos tales como la liberación de aldosterona por parte de la corteza suprarrenal y de hormona antidiurética o vasopresina por parte de la hipófisis posterior, llevan a un aumento en la reabsorción de sodio y agua no solo en órganos relacionados directamente con la función de mantener un volumen y concentración plasmáticos

dentro de límites normales como los riñones, sino también lo hacen a nivel del epitelio de las glándulas salivales, por lo tanto determinan cambios en la concentración salival (1,2). Otro factor promotor de la variación de la concentración hidroelectrolítica en la saliva es la velocidad con que ésta fluye a través de los conductos, de esta manera cuando aumenta la velocidad, disminuye el tiempo de esta en atravesarlos, consecuentemente, es menos probable que ocurran los cambios fisiológicos antes mencionados (1).

La saliva reviste importancia diagnóstica (3,4) y su contenido hormonal (estradiol y de progesterona) se considera indicador importante de la fecundidad y de función ovárica (5,6). El estradiol salival es usado además para determinar la dinámica folicular (6,7). Los estrógenos salivales se utilizan extensamente para determinar el bienestar fetal, aunque el valor clínico de tales análisis todavía se está discutiendo. La recolección salival contrasta con la toma sanguínea por su facilidad y ausencia de riesgos para el paciente.

Alagendran y Cols., en el 2010 (8) proponen la existencia de un efecto del estrógeno en la actividad de los electrolitos salivares en las mujeres, reportando un incremento del sodio salival iniciando la fase preovulatoria y hasta la fase ovulatoria del ciclo menstrual, a partir de la cual desciende hasta la fase postovulatoria. El potasio salival sigue un patrón similar al del sodio pero de menor magnitud, apreciándose su incremento en la fase ovulatoria, y un descenso de sus concentraciones en la fase preovulatoria y postovulatoria (8,9).

Puskulian en 1972 (10) reportó en un reducido número de voluntarias, cambios electrolíticos en la saliva inducidos por el ciclo menstrual normal, en el que el sodio salival aumentaba durante la menstruación, y se reducción en la fase ovulatoria. El potasio aumentó durante la fase ovulatoria, sin reportarse ningún otro cambio significativo.

La posibilidad de la asociación entre los electrolitos salivales y el ciclo ovárico, permitiría una evaluación sencilla del momento en que se evalúa éste último y podría detectar sus alteraciones.

## MATERIALES Y MÉTODOS

**Tipo de estudio:** El presente es un estudio descriptivo, correlacional, comparativo, de diseño no experimental, transversal.

**Población y muestra:** La población son las estudiantes de las Facultades de Ciencias de la Salud y Odontología de la Universidad de Carabobo, campus Bárbula. Valencia, Estado Carabobo, constituida por un total de aproximadamente 900 personas de las cuales se tomaron como muestra 68 voluntarias, tomándose como criterio de inclusión el estar aparentemente sana en edad comprendida entre 17 y 27 años, con ciclos menstruales regulares de 28±5 días y de exclusión: tabaquismo, enfermedad de base: diabetes, hipotiroidismo, hipertensión arterial, neuropatía, cardiopatía, síndrome de colon irritable, síndrome de fatiga crónica, enfermedad inmune, dismenorrea. Luego del consentimiento informado y mediante un cuestionario, se obtuvo datos de cada voluntaria incluyendo la fecha de última regla (FUR) parámetro que permite determinar la fase y el momento del ciclo para el momento de la toma de la muestra.

**Toma de muestra de saliva:** La toma de muestra de saliva se realizó en un ambiente tranquilo entre las 12 pm y las 4 pm indicando a la voluntaria que recolectara sin apuro ni estrés, al menos 5mL de saliva basal en un tubo plástico de 10mL con cierre hermético. Las muestras rotuladas se almacenaron a 4oC hasta el momento de su procesamiento en menos de 72 horas.

**Determinación de las concentraciones iónicas:** Las concentraciones de sodio y potasio en las muestras de saliva fueron determinadas mediante fotometría de llama (Corning 405) con los filtros específicos para cada uno de estos electrolitos (11). La concentración de cloro salival fue medida por espectrofotometría digital (Génesys®). La calibración de los equipos se realizó con muestras patrones de concentración certificada para cada electrolito.

**Estadística:** Las concentraciones electrolíticas (mEq.L-1) se expresaron como mediana (Md) y percentiles 25-75 (P-25 y P-75). Las comparaciones de las concentraciones electrolíticas entre los periodos (pre y post – ovulatorio), se realizaron utilizando la prueba no paramétrica de Mann-Whitney. El análisis de correlaciones y de regresión, se realizó con funciones lineales para los casos de la evaluación de las asociaciones entre las concentraciones de electrolitos entre sí. Para el caso de la evaluación de la asociación entre las concentraciones electrolíticas salivales y el día del ciclo menstrual se usaron funciones no lineales para definir los valores de mesor, amplitud y período de las mismas. Se asignó como significativas, diferencias con $P<0,05$. Se utilizó el paquete estadístico de software libre PAST® v2.04 (12).

## RESULTADOS

Se evaluaron 68 muestras de saliva de mujeres que cumplieron los criterios de inclusión. Los valores de concentración de electrolitos salivales totales para toda la muestra se presentan en la Tabla 1.

**Tabla 1.** Concentraciones de electrolitos salivales durante todo el ciclo ovárico expresadas en $mEq.L^{-1}$ obtenidas en las 68 voluntarias evaluadas.

| n=68 | $Na^+$ | $K^+$ | $Cl^-$ | $Na^+/K^+$ | SE |
|---|---|---|---|---|---|
| Mediana | 28 | 12 | 17 | 3 | 73,3 |
| P-25 | 20 | 4,6 | 2,4 | 0,9 | 53,2 |
| P-75 | 48 | 26 | 36,7 | 8,2 | 100 |

Na+/K+=cociente de concentraciones de Na+ y K+; SE=suma de las concentraciones salivales de Na+, K+ y Cl-. Md=mediana; P-25 y P-75 corresponden a los percentiles 25 y 75, como medidas de dispersión.

Un total de 41,2% (28 casos) de las voluntarias se encontraban para el instante de la toma de la muestra en fase preovulatoria y 58,8% (40 casos) en fase postovulatoria del ciclo menstrual. Los valores de concentración de electrolitos salivales correspondientes a dichas fases y para toda la muestra se presentan en la Tabla 2. Al comparar los valores obtenidos en cada fase entre sí mediante la prueba de Mann-Whitney, no se detectaron diferencias estadísticamente significativas (P>0,05).

**Tabla 2.** Concentraciones (mEq.L$^{-1}$) de electrolitos salivales en las fases pre y postovulatoria del ciclo ovárico de 63 voluntarias.

| | Pre ovulatorio (n=28) | | | Post ovulatorio (n=40) | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n Pre | Md | P25-75 | n Post | Md | P-25 | U | P |
| $Na^+$ | 28 | 38,0 | 20,0-64,0 | 40 | 26,0 | 20,0-38,0 | 369 | 0,08 |
| $K^+$ | 28 | 9,6 | 4,5-22,0 | 40 | 16,0 | 4,6-28,0 | 437 | 0,52 |
| $Cl^-$ | 28 | 11,6 | 1,4-35,4 | 40 | 17,4 | 4,2-40,9 | 426,5 | 0,48 |
| $Na^+/K^+$ | 28 | 5,7 | 1,3-10,5 | 40 | 2,7 | 0,9-5,9 | 382 | 0,13 |
| SE | 28 | 78,9 | 58,5-98,3 | 40 | 67,2 | 48,0-100,8 | 461,5 | 0,43 |

Na+/K+= cociente [Na+] y [K+]; SE= suma de [Na+]+[K+]+[Cl-]. Md=mediana; P-25 y P-75: percentiles 25 y 75. Ninguna de las diferencias es significativa (Test de Mann-Whitney).

El análisis de correlación y de regresión entre las concentraciones de sodio salival y el día del ciclo ovárico se presenta en la Figura 1, donde se observa la existencia de una asociación sinusoidal de fase libre entre ambas variables, con una amplitud de oscilación de 13,9 mEq.L$^{-1}$; una fase oscilatoria de 1,93 días, período oscilatorio de 18,85 días y un mesor o valor constante de 34,84 mEq.L$^{-1}$ (un coeficiente de determinación $r^2$=0,18; P=0,0012, altamente significativa). Es decir, hay un incremento en la [$Na^+$] salival en la fase preovulatoria que hacia el día 14 desciende, para luego ascender nuevamente durante la fase postovulatoria (Figura 1).

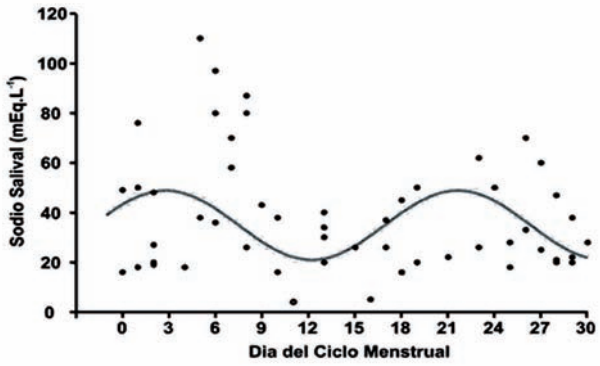



**Figura 1.** Ajuste sinusoidal entre [$Na^+$] salival y el día del ciclo menstrual por análisis de regresión sinusoidal de fase libre, amplitud 13,9 mEq.L$^{-1}$; fase 1,93 días, período 18,85 días y mesor o valor constante 34,84 mEq.L$^{-1}$ ($r^2$=0,18; P=0,0012).

En el caso de las concentraciones salivales de potasio y cloro, se observó una gran dispersión de los valores obtenidos con respecto a los días del ciclo ovárico, el análisis de correlación reveló que las concentraciones de estos iones en saliva, son aparentemente independientes al día del ciclo menstrual.

Sin embargo, la suma de las concentraciones de sodio, potasio y cloro también mostró estar asociada al ciclo ovárico como lo evidencia la Figura 2.

Se aprecia de igual manera que existe una asociación

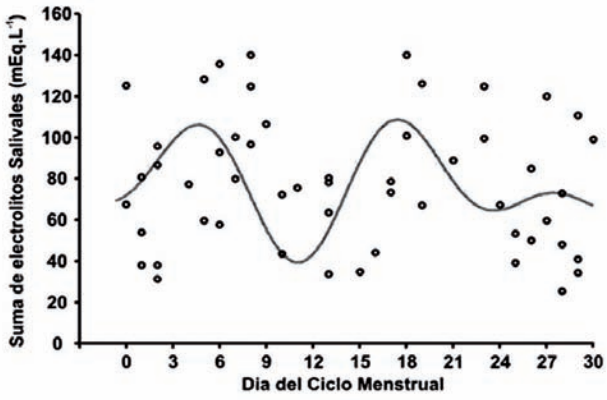



**Figura 2.** Ajuste sinusoidal entre las suma de electrolitos [$Na^+$]+[$K^+$]+[$Cl^-$] salival y el día del ciclo menstrual por análisis de regresión sinusoidal de fase libre, amplitud de oscilación 19,7mEq.L-1; fase 2,26 días; periodo 16,5 días y mesor o valor constante de 77,06 mEq.L-1 ($r^2$=0,18; P=0,0012).

sinusoidal entre las concentraciones totales de sodio, potasio y cloro salivales y el día del ciclo menstrual (Figura 2) como lo detecta el análisis de regresión con ajuste sinusoidal de fase libre, con una amplitud de oscilación de 19,7 mEq.L$^{-1}$; fase de 2,26 días, período de 16,5 días y una meseta o valor constante de 77,06 mEq.L$^{-1}$ (un coeficiente de determinación $r^2$=0,18; P=0,0012). En este caso sodio, potasio y cloro presentan una correlación significativa con el ciclo ovárico, siendo mayor la influencia de la concentración de sodio que la de los restantes iones como efecto de la asociación descrita en la Figura 1, existiendo un aumento inicial en fase preovulatoria, un descenso que inicia en el día 14 y un segundo aumento durante la fase postovulatoria mostrando un ajuste sinusoidal con una amplitud de 21 mEq.L$^{-1}$, una fase de 2,14 días, un periodo de 16,51 días y un mesor o constante de 77,09 mEq.L$^{-1}$, de manera altamente significativa (P=0,00019).

Las concentraciones de sodio y potasio mostraron estar asociadas inversamente a lo largo de todo el ciclo menstrual (Figura 3) con una función lineal altamente significativa ($r^2$=0,114; P=0,0067) cuya ecuación de regresión se indica en el inserto de la Figura 3.

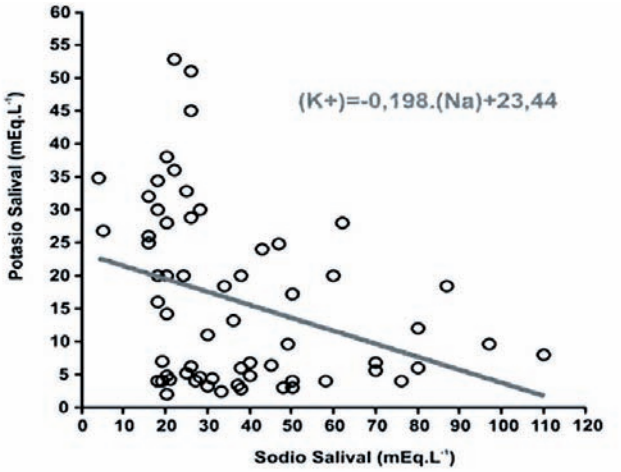



**Figura 3.** Análisis de regresión entre las concentraciones de sodio y potasio salivales para todo el ciclo menstrual. Se evidencia una asociación lineal inversa entre las dos variables para todo el ciclo menstrual ($r^2$=0,114; P=0,0067). La ecuación de regresión se indica en el inserto.

## DISCUSIÓN

En el presente estudio se determinaron las concentraciones de sodio y potasio por espectrofotometría de llama, así como las concentraciones de cloro por espectrofotometría en saliva basal en 68 voluntarias, estudiantes universitarias, aparentemente sanas. Las determinaciones permitieron fijar los valores normales de estos electrolitos salivales a lo largo de todo el ciclo menstrual así como en las fases pre y postovulatoria del mismo.

La concentración de sodio salival oscila de forma sinusoidal a lo largo del ciclo ovárico presentando al menos dos picos con máxima amplitud. La razón de estos picos de concentración coinciden con la presencia de los dos picos hormonales de este ciclo, el primero en fase preovulatoria debido a los estrógenos y el segundo durante la fase postovulatoria debido a los progestágenos, sin embargo la verificación de esto se sugiere sea realizado con determinaciones hormonales correlacionándolas con las concentraciones salivales de sodio. El presente estudio amplia el número de componentes salivales que muestran cambios rítmicos y sus cambios (13).

Es conocido el efecto de los esteroides sobre los flujos iónicos, especialmente sobre las bombas intercambiadores de iones (3,4,5,6). Esto debe ser tomado en cuenta para explicar el efecto directo de hormonas esteroideas como estrógenos y progesterona sobre las secreciones iónicas epiteliales (1,2).

En el caso del potasio y cloro no se observó el fenómeno oscilatorio. Se evidenció una gran dispersión de los valores obtenidos con respecto a los días del ciclo ovárico, por tanto las concentraciones de estos iones en saliva, son independientes de los cambios evidenciados durante el ciclo. La relación Na/K, que constituye una buena medida de la actividad de la ATPasa $Na^+/K^+$ epitelial, no se diferenció en las dos fases del ciclo menstrual, lo cual sugiere que la concentración de potasio salival pudiera depender de mecanismos adicionales a la ATPasa $Na^+/K^+$ ductal (1-3,5,6). Se aprecia de igual manera que la sumatoria de los iones evaluados (sodio, potasio y cloro) en saliva, presentan una correlación significativa con el ciclo ovárico, siendo mayor la influencia de este sobre las concentraciones de sodio en comparación con la de los otros dos iones.

A pesar de ser conocido que el sodio salival aumenta durante la menstruación y descienden en la ovulación (10), hecho que concuerda con los resultados del presente estudio, el cual con un mayor número de muestras y la aplicación de regresiones no lineales, detectó la existencia de oscilaciones en las concentraciones iónicas salivales. Las concentraciones de potasio son independientes de los cambios durante el ciclo ovárico.

Alagendran y Cols, en 2010 (8), evaluaron los electrolitos salivales durante el ciclo menstrual normal con especial referencia a la ovulación, demostrando la existencia de un efecto del estrógeno en la actividad de los electrolitos salivares, reportando un aumento del sodio en la fase preovulatoria hasta la ovulación y un descenso en la fase postovulatoria, concordando nuevamente con la presente investigación.

Ruiz en 2010 (11) vinculó el estrés con la estomatitis aftosa recurrente (EAR) mediante la asociación de los niveles de cortisol en saliva y la EAR. Al influenciar esta hormona los niveles de concentración de electrolitos, es probable que participe en la modificación en las concentraciones de sodio, potasio y cloro salivales, evaluados en el presente estudio. El cortisol salival muestra un ritmo circadiano que puede afectarse con la actividad del individuo modificando las concentraciones iónicas salivales (13).

Los resultados del presente estudio respaldan el potencial uso de la determinación de las concentraciones iónicas salivales, en especial la del sodio, en la evaluación del ciclo ovárico en humanos.

## AGRADECIMIENTOS

Los autores expresan su agradecimiento a la Lic(a). América Arveláez por su apoyo técnico.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1.Catalán MA, Nakamoto T, Melvin JE. The salivary gland fluid secretion mechanism. J Med Invest. 2009;56:192-6.

2.Wheatley CM, Cassuto NA, Foxx-Lupo WT, Snyder EM. Variability in measures of exhaled breath na, influence of pulmonary blood flow and salivary Na. Clin Med Insights Circ Respir Pulm Med. 2010; 27:25-34.

3.Iversen A, Thune I, McTiernan A, Emaus A, Finstad SE, Flote V, et al. Ovarian hormones and reproductive risk factors for breast cancer in premenopausal women: the Norwegian EBBA-I study. Furberg Hum Reprod. 2011;26:1519-29.

4.Klump KL, Keel PK, Burt SA, Racine SE, Neale MC, Sisk ChL, Boker S. Ovarian hormones and emotional eating associations across the menstrual cycle: An examination of the potential moderating effects of body mass index and dietary restraint. Int J Eat Disord. 2013; 46(3):256-63.

5.Belkien LD, Bordt J, Möller P, Hano R, Nieschlag E. Estradiol in saliva for monitoring follicular stimulation in an in vitro fertilization program. Fertility and Sterility. 1985; 44(3):322-27.

6.Salvolini E, Di Giorgio R, Curatola A, Mazzanti L, Fratto G. Biochemical modifications of Human Whole Saliva Induced by Pregnancy. Br J Obstet Gynaecol. 1998; 105:656-60.

7.Yu-cai Lu, Gillian R Bentley, Peter H Gann, Kelly R Hodges, Robert T Chatterton Salivary estradiol and progesterone levels in conception and nonconception cycles in women: evaluation of a new assay for salivary estradiol. Fertility and Sterility. 1999;71:(5):863-8

8.Alagendran S, Archunan G, Enrique A, Guzman RG. Evaluation of Salivary Electrolytes during Normal Menstrual Cycle with Special Reference to Ovulation. Am J Applied Sci. 2010; 7(8):1066-72.

9.Lanje MA, Bhutey AK, Kulkarni SR, Dhawle UP, Sande AS. 2010. Serum Electrolytes during Different Phases of Menstrual Cycle. IJPSR. 2010;1(10): 435-7.

10.Puzkulian L. Salivary Electrolytes Changes during the Normal Menstrual Cycle. J Dent Res. 1972;51:1212-6.

11.Ruiz L. Estrés y su relación etiopatogenica con la estomatitis aftosa recurrente. Departamento de psiquiatría. Facultad de Medicina. Universidad Autónoma de Madrid. Madrid, 2010, España.

12.Hammer Ø, Harper DAT, Ryan PD. PAST: Paleontological Statistics Software Package for Education and Data Analysis. Palaeontologia Electronica 2001;4:9.

13.Georgopoulos N, Rottstein L, Tsekouras A, Theodoropoulou A, Koukkou E, et. al. Abolished circadian rhythm of salivary cortisol in elite artistic gymnasts Steroids. 2011; 76(4): 353-7.

Avances en Ciencias de la Salud 2(2):30-37, Diciembre 2012-Mayo 2013
ISSN 2244 - 8098

# ESTUPEFACIENTES Y PSICOTRÓPICOS EN CADÁVERES QUE INGRESAN POR HECHOS VIOLENTOS A LA DIVISIÓN DE PATOLOGÍA FORENSE DEL CUERPO DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS PENALES Y CRIMINALÍSTICAS DE LA CIUDAD HOSPITALARIA "DR. ENRIQUE TEJERA". VALENCIA, VENEZUELA. 2012.

José De Ornelas[1], Olga Agreda[2,4], Francismar Hernández[3], David Seijas[2]

[1]Escuela de Bioanálisis. Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad de Carabobo. Valencia, Edo. Carabobo. Venezuela. [2]Centro de Investigaciones Toxicológicas de la Universidad de Carabobo (CITUC). Facultad Ciencias de la Salud. Universidad de Carabobo. Valencia, Estado Carabobo. Venezuela. [3]División de Patología Forense del Cuerpo de Investigaciones Científicas Penales y Criminalísticas (CICPC), de la Ciudad Hospitalaria "Dr. Enrique Tejera", Valencia, Edo. Carabobo. Venezuela. [4]Dpto. Estudios clínicos de Bioanálisis. Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad de Carabobo

*Autor de Correspondencia: José De Ornelas. Correo: jose_raimundo_og@hotmail.com*

*Recibido: 7 Marzo 2013. Aceptado: 2 Mayo 2013*

## RESUMEN

Durante los últimos años, ha sido tema de discusión el papel desempeñado por sustancias psicoactivas, como agente inductor de accidentes que provocan la muerte. Por tal motivo se determinó la incidencia del uso de sustancias estupefacientes y psicotrópicas, y su relación con las muertes ocurridas por hechos violentos en Valencia, estado Carabobo, registradas en la División de Patología Forense del Cuerpo de Investigaciones Científicas Penales y Criminalísticas de la Ciudad Hospitalaria "Dr. Enrique Tejera", durante los fines de semana de los meses de marzo a junio de 2012. Se realizó un estudio descriptivo de corte transversal, se aplicó un cuestionario debidamente estructurado, empleando criterios de inclusión, en el cual fueron evaluados 164 occisos a fin de determinar: presencia de drogas en muestras de hígado por cromatografía en capa fina, alcohol etílico en muestras de sangre por microdifusión y metabolitos de drogas en muestras de orina por inmuensayo. Los resultados de la presente investigación mostraron que la muerte violenta mas predominante fue el homicidio (72,6%). El género con mayor porcentaje de muertes violentas fue el masculino (86%). Para el alcohol etílico resultaron positivos el 43,9% de los occisos y para drogas el 32,9%. Las drogas más consumidas fueron: marihuana 57,4% y cocaína 24,1%. Un 25% arrojo haber consumido drogas mezclada con alcohol. El 51,2% de los cadáveres presentaban estupefacientes o psicotrópicos en su organismo; es decir la mitad de los individuos que fallecen en el estado Carabobo consumen algún tipo de droga legal o ilegal antes de que se suscite el hecho violento.

**Palabras clave:** Muertes violentas, Toxicología forense, Estupefacientes y Psicotrópicos, Alcohol etílico.

**Narcotic and psicothropic in corpses entering by violent acts to the division of Forensic Pathology Body of Scientific Penal and Criminal Investigations of the City Hospital "Dr. Enrique Tejera". Valencia, Venezuela. 2012.**

## ABSTRACT

In recent years, it has been discussed the role of psychoactive substances such as inducing agent accidents causing death. For this reason we investigated the impact of the use of narcotic drugs and psychotropic substances, with the deaths by violent events in Valencia, Carabobo state, registered in Forensic Pathology Division Corps of Scientific, Penal and Criminal Investigations, City Hospital "Dr. Enrique Tejera " during the weekend of March to June 2012. We performed a cross-sectional descriptive study, a questionnaire was applied properly structured, using inclusion criteria, which were evaluated in 164 deceased to determine: the presence of drugs in liver samples by thin layer chromatography, ethyl alcohol Blood samples for drug and metabolite microdiffusion in inmuensayo urine samples. The results of this research showed that the most prevalent violent death is homicide (72.6%). The genus with the highest percentage of violent deaths was male (86%). For ethyl alcohol were positive for 43.9% of the deceased and 32.9% drugs. The most frequently used drugs were marijuana and cocaine 57.4% 24.1%. 25% have used drugs fearlessness mixed with alcohol. The 51.2% of the bodies showed narcotic or psychotropic drugs in his system, ie half of individuals who die in the state of Carabobo consume some kind of legal or illegal drugs before the violent arises.

**Key words:** CICPC; Violent deaths, Forensic toxicology, Narcotics and Psychotropic substances, Ethyl alcohol.

## INTRODUCCIÓN

El consumo de drogas es un fenómeno dinámico en el cual actualmente los usuarios ensayan distintas combinaciones de drogas, a veces mezclando drogas lícitas e ilícitas, así como distintas modalidades de consumo. La prevalencia anual del consumo de alcohol a nivel mundial es del 42%, mientras que la prevalencia del consumo de drogas es de tan solo 5% (unas 27 millones de personas); pero su efecto en las condiciones de salud, reflejadas en mortalidad, es mucho menor que el de las sustancias legales como el tabaco y el alcohol. Dentro de las principales causas de mortalidad, un 12% de los fallecimientos que suceden cada año se deben a las drogas autorizadas (8,8% al tabaco y 3,2% al alcohol), frente a un 0,4%

de sustancias ilegales como el cannabis, éxtasis, la cocaína y los opiáceos (1, 2, 3).

La mortalidad por causas violentas, es un importante indicador del nivel de desarrollo de una sociedad y ha sido objeto de un amplio análisis en la literatura científica, especialmente en la última década. Como resultado se han identificado importantes asociaciones con factores de riesgo, como el consumo de drogas o alcohol, y ciertos patrones temporales, con picos en los períodos vacacionales o festivos (4).

En Venezuela, en las últimas dos décadas, se ha constatado que está operando un proceso de transición epidemiológica hacia la violencia, que se manifiesta a través de un incremento de la mortalidad por causas externas o violentas (5). Según la Organización de Naciones Unidas (ONU), en el año 2010, Venezuela registró 19.000 homicidios, superando en número de muertes a países que estaban en guerra. La violencia en Venezuela, es un fenómeno ante todo originado por la intolerancia ciudadana, la cual se potencia a partir del consumo excesivo de bebidas alcohólicas, consumo de drogas y del porte indiscriminado de armas de fuego (6, 7).

El estado Carabobo, ocupa el tercer lugar entre los estados más violentos e inseguros del país, siendo Valencia el segundo municipio de Venezuela, que presenta un alto índice de inseguridad y mayor número de muertes de ciudadanos en manos de la delincuencia; asimismo, es considerada la novena ciudad de mayor número de homicidios, de muertes violentas indeterminadas y heridos por armas de fuego de Latinoamérica. Desde el año 2006 hasta el año 2010, se han registrado 8.723 homicidios y muertes violentas indeterminadas y 43.110 personas han resultado heridas por armas de fuego y armas blancas, en diversos hechos violentos suscitados en los 14 municipios del estado Carabobo, de acuerdo a los registros aportados por el Cuerpo de Investigaciones Científicas Penales y Criminalísticas (CICPC) y los Departamentos de Patología Forense de la Ciudad Hospitalaria “Dr. Enrique Tejera” (CHET) en la ciudad de Valencia y del Hospital “Dr. Adolfo Prince Lara” (HAPL) en la ciudad de Puerto Cabello (7).

El CICPC es el organismo nacional encargado de los análisis en el área de la toxicología forense. Este organismo se dedica al examen de especímenes tomados de un individuo fallecido, cumpliendo con una cadena de custodia que garantice la integridad, conservación e inalterabilidad de las evidencias físicas entregadas al laboratorio, para detectar, identificar y cuantificar compuestos tóxicos o sus metabolitos en el cadáver, lo que permite esclarecer la causa de la muerte; por lo que el laboratorio toxicológico juega un papel importante en el análisis de drogas de abuso, alcohol y medicamentos psicotrópicos, por su condición de modificadores de la conducta, capacidad de percepción, estado de alerta, y otras actuaciones del individuo, que tienen consecuencias legales (8).

Durante los últimos años, ha sido tema de discusión e intensas polémicas el papel desempeñado por las sustancias psicoactivas, como agente inductor o detonante de hechos delictivos o accidentes que provocan la muerte, sin embargo aunque este tema es un problema de salud pública, no se cuenta con estudios recientes en esta área de investigación (9).

Aunque se sabe que no sólo las drogas participan en el desenlace de muertes violentas (2), este estudio ayudará a establecer qué porcentaje de éstas ocurridas en la ciudad de Valencia, se deben al uso y abuso de sustancias estupefacientes y psicotrópicas, además de identificar a los individuos más expuestos a la violencia. Las drogas y las muertes de manera violenta, ocupan un espacio cada vez mayor en la vida de todos los venezolanos, esta investigación abordará este tema, el cual debería ser del conocimiento de todos los ciudadanos, en especial de los organismos nacionales e internacionales, los cuales cada vez se preocupan más por los alarmantes incrementos en la delincuencia organizada, el consumo de drogas, y los homicidios, suicidios y accidentes de tránsito que anualmente cobran miles de vidas (6, 10).

Por tal motivo se determino la incidencia que posee el uso de sustancias estupefacientes y psicotrópicas, con las muertes ocurridas de manera violenta en Valencia, estado Carabobo, a fin de aportar algunos datos relativos en este sentido, ya que hoy en día sigue siendo un problema social que afecta la salud y estilo de vida de los venezolanos.

## MATERIALES Y MÉTODOS

**Tipo de estudio:** Se realizó de un estudio de tipo descriptivo, de campo y corte transversal; con un diseño no experimental (11, 12).

**Población y muestra:** La población de estudio estuvo conformada por 187 cadáveres que ingresaron por hechos violentos a la División de Patología Forense del CICPC, de la Ciudad Hospitalaria “Dr. Enrique Tejera” en Valencia, estado Carabobo, durante los fines de semana de los meses de marzo a junio de 2012. Los cadáveres para el presente estudio fueron seleccionados según los siguientes criterios:

- Ambos géneros

- Ser mayores de 18 años de edad

- Motivo del deceso causado por hechos violentos.

- Que ingresaran a la morgue durante los fines de semana; tomándose como fines de semana viernes y sábado para el mes de marzo, mientras que solo se tomó el sábado para los meses de abril a junio; esto debido a las limitaciones de tiempo del autor.

La muestra a estudiar estuvo conformada por la totalidad de cadáveres que cumplieron los criterios anteriormente planteados, quedando constituida por 164 occisos que forman parte de la investigación.

Además, para el presente estudio se aplicó un cuestionario debidamente estructurado y validado por

el Departamento de Patología Forense del CICPC, para conocer datos del occiso como edad, género, fecha de la muerte, lugar del fallecimiento y forma de muerte.

**Selección, preparación y remisión de las muestras:** se realizó en conformidad con el Código de Instrucción Médico Forense (13), donde los diferentes laboratorios toxicológicos o de carácter médico legales del CICPC, siguen una rigurosa sistemática para tal fin, garantizando de esta manera la veracidad de los resultados. De igual manera siguen procedimientos analíticos establecidos en el manual Clarke's Isolation and identification of drugs in pharmaceuticals, body fluids, and post-mortem material (8).

En Venezuela, las experticias toxicológicas se realizan a solicitud de la parte interesada o de las autoridades competentes, a occisos que sufrieron una muerte violenta debido a diferentes causas y es necesario determinar la causa de muerte o si estaba bajo los efectos de drogas o alcohol (14).

Para la realización del presente estudio se contó con el apoyo del jefe del Departamento de Ciencias Forenses del CICPC de Valencia, quien mediante consentimiento informado, autorizó al autor del presente estudio, para la toma de muestras de los occisos y el procesamiento de las mismas en el Laboratorio Toxicológico de Patología Forense de Valencia.

Durante el procedimiento de necropsia, a partir de criterios médicos forenses, se tomaron muestras de tejido de hígado, sangre proveniente de la cavidad cardiaca y orina tomada por punción directa a la vejiga (9).

**Procesamiento de las diferentes muestras:** Las muestras de hígado fueron extraídas y purificadas según metodología para medicamentos básicos nitrogenados, con la finalidad de determinar la presencia de heroína, cocaína y marihuana. La técnica de identificación utilizada fue la cromatografía de capa fina, donde la fase fija utilizada fue sílica gel G y el solvente de corrida la mezcla metanol:amoníaco (100/1,5). El revelado de la placa se realizó con yodoplatinato de potasio, determinando entonces la distancia hasta el frente del solvente (Rf), comparándolos con patrones de referencia de los compuestos a identificar (9, 15, 16).

Para el análisis de alcohol etílico en muestras de sangre, se utilizó la técnica de microdifusión en celdas de Conway; en el compartimiento externo se coloco 2ml de solución saturada de carbonato de potasio (utilizándose como reactivo liberador) y 2ml de la muestra de sangre a analizar, mientras que en compartimiento interno se coloco 2ml de solución de dicromato de potasio (0.4 N) en acido sulfúrico (10N) (utilizándose como reactivo atrapante). Este método de microdifusión, se realizó de manera cualitativa (17).

La determinación de estupefacientes y psicotrópicos en muestras de orina se llevó a cabo mediante el método de inmunoensayo (18), esta prueba se le realizó a los occisos que resultaron positivo al consumo de drogas mediante la técnica de CCF; ésto se realizó con la finalidad de comprobar los resultados ya obtenidos, además de evidenciar si habían consumido otro tipo de droga diferente a las buscadas en las muestras de hígado. Se debe acotar que no se les tomó muestras de orinas a todos los occisos que resultaros positivos para alguna droga por el método de CCF, debido a que de la totalidad de cadáveres para el estudio, alguno de ellos al momento de la toma de la muestra ya habían relajado el esfínter urinario, por lo cual solo se tomaron 65 muestras de orina.

Para la realización del inmunoensayo se utilizó el Kit DOA MULTI 6 BIOLINE (Standard Diagnostics INC), el cual analiza 6 tipos de drogas: Metanfetaminas (MET), Anfetamina (AMP), Cocaína (COC), Metilenedioximetanfetamina (MDMA) (Extasis), Marihuana (THC), Morfina (MOP); teniendo unos niveles de puntos de corte: MET: 1000ng/ml; AMP: 1000ng/ml; COC: 300ng/ml; MDMA: 500ng/ml; THC: 50ng/ml; MOP: 300ng/ml.

**Análisis de los datos:** El análisis de los datos se llevo a cabo utilizando el programa estadístico SPSS versión 19. Se utilizó el análisis de frecuencia relativa y absoluta, la presentación de la información se llevo a cabo a través de cuadros, y gráficos circulares o diagrama sectorial. Para determinar la asociación entre el tipo de muerte violenta y la presencia de estupefacientes y psicotrópicos se utilizó la prueba estadística $X^2$ de Pearson. El nivel de significación aceptado fue $p \leq 0.05$.

## RESULTADOS

Se estudiaron 164 occisos, de los cuales 141 (86%) pertenecían al género masculino, y 23 (14%) al femenino. Entre los grupos etarios más expuestos al índice de violencia, se encuentra que un 48,8% del grupo estudio presentaban edades comprendidas entre los 18-25 años, mientras un 28% representa a individuos con edades entre 26-33 años (Tabla 1).

**Tabla 1.** Distribución de los occisos que ingresaron por hechos violentos al Departamento de Patología Forense del CICPC, durante los fines de semana, entre los meses de marzo a junio de 2012, de acuerdo al grupo etario y su género.

| Grupo etario (Años) | Género | | TOTAL |
|---|---|---|---|
| | Masculino | Femenino | |
| 18-25 | 69(48,9)* | 11(47,8) | 80(48,8)** |
| 26-33 | 42(29,8) | 4(17,4) | 46(28,0) |
| 34-41 | 18(12,8) | 6(26,1) | 24(14,6) |
| 42-49 | 7(5,0) | 0(0) | 7(4,3) |
| ≥50 | 5(3,5%) | 2(8,7) | 7(4,3) |
| **Total** | 141(100,0) | 23(100) | 164 |

*Se indica entre paréntesis el porcentaje en base a la muestra correspondiente a un mismo género* o a la totalidad de la muestra**

Entre los municipios del estado Carabobo con más muertes producidas por hechos violentos encontramos que el 36% se suscitaron en el municipio Valencia, un 18,9% en el municipio Libertador y un 14% en el municipio Guacara (Tabla 2).

**Tabla 2.** Distribución de los occisos según, los municipios donde se suscitaron los hechos violentos.

| Municipios del Edo. Carabobo | n | % |
|---|---|---|
| Bejuma | 3 | 1,8 |
| Carlos Arvelo | 7 | 4,3 |
| Diego Ibarra | 6 | 3,7 |
| Guacara | 23 | 14 |
| Juan José Mora | 2 | 1,2 |
| Libertador | 31 | 18,9 |
| Los Guayos | 6 | 3,7 |
| Naguanagua | 5 | 3 |
| Puerto Cabello | 4 | 2,4 |
| San Diego | 1 | 0,6 |
| San Joaquín | 8 | 4,9 |
| Valencia | 59 | 36 |
| Otros estados | 9 | 5,5 |
| **Total** | **164** | **100** |

La causa de muerte de los occisos en estudio se distribuyó de la siguiente manera, un 72,6% por homicidios, un 25,6% por accidentes de tránsito, y un 1,8% por suicidios (Tabla 3).

**Tabla 3.** Distribución de los occisos según las formas de muertes violentas.

| Forma de Muerte Violenta | n | % |
|---|---|---|
| **Homicidios** | 119 | 72,6 |
| Por armas de fuego | 111 | 93,3 |
| Utilización de arma blanca | 8 | 6,7 |
| **Suicidios** | 3 | 1,8 |
| **Asfixia por acción mecánica externa** | 2 | 66,7 |
| **Utilización de sustancias químicas** | 1 | 33,3 |
| **Accidentes de tránsito** | 42 | 25,6 |
| En auto | 24 | 57,1 |
| En moto | 6 | 14,3 |
| Arrollamiento | 12 | 28,6 |
| **Total** | **164** | **100** |

En cuanto a la determinación de alcohol etílico en sangre, resultaron positivos 72 occisos (43,9%); entre los grupos etarios con mayor frecuencia de consumo de alcohol al momento de producirse la muerte, se encuentran los de 18-25 años con 49 occisos (68%), seguido por el grupo etario de 26-33 años con 13 occisos (18%), y 34-41 años con 2 occisos (2,8%). Del total de individuos que resultaron positivos a la determinación de alcohol, en 51 occisos (70,8%) la causa de muerte fue el homicidio; de igual modo 19 cadáveres (26,4%) que resultaron positivos para alcohol etílico, la causa de muerte fue por accidente de tránsito, mientras que 2 individuos (2,8%) que fallecieron por suicidios eran positivos para alcohol (Figura 1).

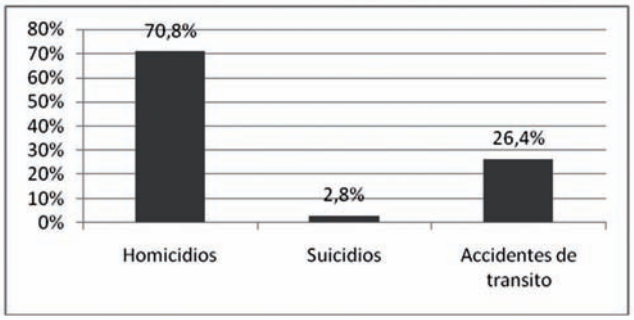



**Figura 1.** Distribución de los occisos que resultaron positivos a la determinación de alcohol etílico en sangre, de acuerdo a su forma de muerte violenta.

Los resultados sobre la frecuencia de consumo de drogas en la población estudiada, evidenciaron que el 32,9% de los occisos resultaron positivos, de los cuales un 87% eran del género masculino, mientras que el 13% restante pertenecían al femenino. En relación al grupo etario un 75,9% de los occisos positivos se encontraban entre los 18-25 años de edad; seguidos de un 20,4% de individuos entre 26-33 años de edad. Las drogas más consumidas fueron: marihuana 57,4%; cocaína 24,1%; heroína 14,8%, extasis 3,7%; mientras que las drogas: metanfetaminas, anfetaminas y morfina, que también fueron analizadas en la presente investigación, no se encontraron en la población en estudio.

La tabla 4 muestra la relación entre el consumo de los diferentes tipos de drogas y la forma de muerte violenta.

Por otra parte en lo que se refiere al consumo de drogas mezclado con alcohol, 41 cadáveres (25%) arrojaron resultado positivo; de los cuales 6 cadáveres (14,6%) eran del género femenino, mientras 35 (85,4%) eran del género masculino.

En relación al consumo de drogas mezclado con alcohol y la forma de muerte violenta, 35 sujetos (85,4%) murieron por homicidio, 4 sujetos (9,7%) fallecieron por accidentes de tránsito, mientras que 2 individuos (4,9%) murieron por suicidio (Figura 2). De los resultados positivos en homicidios, 34 cadáveres (97,1%) corresponden a homicidios por armas de fuego, mientras que 1 occiso (2,9%) corresponde a homicidios

**Tabla 4.** Causa de muerte violenta y drogas utilizadas

| Causa de muerte violenta | Drogas utilizadas | | | | Total |
|---|---|---|---|---|---|
| | Marihuana | Cocaína | Heroína | Extasis | |
| Homicidios | 29(93,5)* | 10(76,9) | 6(75,0) | 2(100) | 47(87)** |
| Suicidios | 1(3,25) | 0(0) | 6(75,0) | 0(0) | 3(5,5) |
| Accidentes de tránsito | 1(3,25) | 3(23,1) | 2(25,0) | 0(0) | 4(7,5) |
| Total | 31(100) | 13(100) | 8(100) | 2(100) | 54(100) |

*Se indica entre paréntesis el porcentaje en base a la muestra correspondiente a una misma droga* o a la totalidad de la muestra**

por arma blanca. A sí mismo de los resultados positivos en accidentes de tránsito, 3 occisos (75%) eran de accidentes de autos, mientras que 1 occiso (25%) era de accidentes en moto. En relación al suicidio, del total de positivos, 1 occiso (50%) era por asfixia por acción mecánica externa; mientras que el otro occiso (50%) ingirió algún producto químico con el fin de provocar

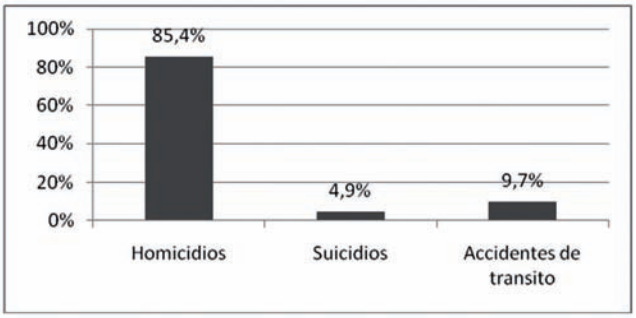



**Figura 2.** Distribución de los occisos que resultaron positivos para la determinación de alcohol etílico mezclado con drogas, de acuerdo a su forma de muerte violenta.

su muerte.

En la presente investigación, al estudiar la relación entre las variables causa de muerte violenta con el consumo simultaneo de drogas y alcohol por el occiso, se determinó que ambas variables no tenían un comportamiento independiente la una de la otra, si no por el contrario, ambas estaban asociadas con un nivel de significación $p \leq 0,05$.

En el presente estudio también se pudo evidenciar el uso de dos tipos de drogas ilegales por parte de un mismo occiso, ya que del total de cadáveres en estudio, el 1,8% presentaron esta característica. De ellos el 100% eran del género masculino y se encontraban dentro del grupo etario de 18-25 años de edad, falleciendo todos en homicidios por arma de fuego.

## DISCUSIÓN

Un cuarto del total de muertes violentas que ocurren cada año a nivel mundial, se encuentran en tan solo 14 países, de los cuales cinco son latinoamericanos. Se trata de naciones que tienen una tasa anual promedio superior a 30 muertes violentas por cada 100.000 habitantes y que son, por este orden: El Salvador, Irak, Jamaica, Honduras, Colombia, Venezuela, Guatemala, Sudáfrica, Sri Lanka, Lesotho, la República Centroafricana, Sudán, Belice y la República Democrática del Congo (19).

En un comunicado oficial ofrecido por el doctor Valdés C, director del Instituto Nacional de Medicina Legal y Ciencias Forenses de Colombia, sobre las muertes violentas en Venezuela, anunció que en el año 2011 la mayoría de los occisos que fueron víctimas de hechos violentos, eran hombres, con una relación de 11 a 1 con respecto a las mujeres. Así mismo dio a conocer que el grupo etario mas predominante en los occisos se encontraba entre los 20 y los 29 años de edad (20), lo cual coincide con la presente investigación; esto evidencia que los hombres mueren por hechos violentos en una proporción mayor a las mujeres, y que estos occisos se encuentra en un grupo etario considerado como una población joven; lo cual debe alertar a los organismos dedicados a combatir los índices de violencias a enfocar sus planes preventivos en esta población. Sumado a ésto, en Venezuela no se cuenta con datos oficiales disponibles de cifras de homicidios, ya que por orden gubernamental en el año 2005, se dejó de publicar las estadísticas oficiales de muertes violentas ocurridas en el país. Desde entonces sólo las Organizaciones No Gubernamentales (ONG) se encargan de hacer un recuento aproximado (21), lo cual dificulta a los jóvenes y a los investigadores científicos a tener un conocimiento real en relación al tema, razón por la cual muchos jóvenes no han tomado conciencia de este flagelo y no se han llevado a cabo estudios científicos en esta área, ya que no se dispone de datos oficiales ofrecidos por los entes correspondientes.

Martínez W, coordinador regional del Movimiento Republicano en Venezuela, ofreció un balance general de las cifras rojas en materia de inseguridad en el país y en la región carabobeña durante el año 2011, resaltando que el mismo fue el año más violento en la historia de Venezuela. En Carabobo para ese mismo año se registraron 1.662 homicidios (22). Además en un comunicado oficial ofrecido por Bolívar R y col, se dio a conocer que en este estado se registraron 906 homicidios en el primer semestre del año 2012 y según estadísticas policiales estos 906 casos superan en 155 las 750 muertes violentas registradas también en el primer semestre pero del año 2011, este mismo autor reporta que para los meses de marzo a junio de 2011 se registraron 497 homicidios; mientras que para los mismos meses del año 2012 se registraron 600 homicidios, lo cual evidencia que las muertes por hechos violentos en el estado Carabobo cada vez son más frecuentes; y siendo los municipios más violentos Valencia y Carlos Arvelo (23). Estas cifras coinciden con los hallazgos del presente estudio, en los cuales se evidencia que Valencia es el municipio más violento del estado Carabobo y la forma de muerte violenta más común en los individuos es el homicidio.

En relación a los resultados de determinación de alcohol etílico en sangre se puede indicar que los resultados son similares a lo reportado por Alderete y col, en el año 2008 en la provincia de Jujuy-Argentina, donde se examinaron patrones de consumo de alcohol y alcoholemia en la sala de emergencia del hospital público de referencia para traumatismos en la provincia de Jujuy, aplicando un instrumento de evaluación para los trastornos debidos al consumo de alcohol. Estos investigadores observaron que el 37% de los pacientes presentaban consumo de alcohol, de los cuales el 77% eran del género masculino y 23% del género femenino (24). De igual modo coincide con Fiestas, F. y col, los cuales para el año 2011 en Lima-Perú, valoraron el efecto predictivo de características claves de pacientes atendidos en la sala de emergencia de un hospital público de la zona, para detectar casos de uso problemático de alcohol; obteniendo como resultado que en el género masculino el uso reciente de alcohol estuvo fuertemente asociado con presentar patrones de riesgos para su salud (25).

El Observatorio Argentino de Drogas, (SEDRONAR) para el año 2009, realizo su cuarto estudio nacional sobre la relación entre el uso indebido de drogas y las consultas a salas de emergencias de 24 hospitales públicos en Argentina, determinando la cantidad de consultas relacionadas al consumo de sustancias psicoactivas y describiendo cuáles son las sustancias más consumidas por esta población, en especial, aquellas más frecuentemente asociadas con lesiones personales. En este estudio se pudo evidenciar que los varones jóvenes con edades comprendidas entre los 16 y 25 años fueron los que resultaron con mayor prevalencia en el consumo de drogas y los fines de semana se presentaban la mayor cantidad de consultas asociadas al consumo de estas sustancias; entre las drogas más consumidas se encontraban marihuana (10.1%) y cocaína (5.6%) (26); estos resultados concuerdan con la presente investigación. A si mismo son similares a los resultados de Fielitz, P. y col, que para el año 2009 en Montevideo-Uruguay, establecieron la prevalencia del consumo de sustancias psicoactivas y posibles asociaciones entre estas y los motivos de consulta en el servicio de emergencia del hospital Pasteur en la semana comprendida entre el lunes 19 de marzo y el lunes 26 de marzo; tomando muestras biológicas en los pacientes para la detección de sustancias psicoactivas en orina y aire espirado, los resultados obtenidos revelan que el 10% de las consultas en la sala de emergencia del hospital Pasteur se encuentran relacionadas al consumo de sustancias psicoactivas, el grupo etario con mayor consumo fue el de los individuos de 15 a 35 años, además 1 de cada 5 hombres que ingreso al servicio de emergencia tuvo prueba positiva en orina para marihuana o cocaína (27).

La Oficina de las Naciones Unidas contra la Droga y el Delito en el año 2010, realizo un estudio sobre la asociación entre traumatismos por accidentes, violencia, intentos de suicidio y algunas enfermedades, con el uso/abuso de alcohol y drogas ilícitas, en un hospital público de urgencia de la ciudad de Santiago, Chile; incluyeron a todos los pacientes que ingresaron durante tres semanas en turnos consecutivos y aplicaron dos pruebas toxicológicas: la primera para detectar la presencia de alcohol a través del aliento, y la segunda la presencia de marihuana, cocaína, anfetaminas, benzodiacepinas y opiáceos en orina. En los resultados se observó que del total de pacientes incluidos en el estudio (575 pacientes), 57,5% de ellos eran hombres y 42,5% mujeres, con una media de edad de 35,9 años. El motivo principal de ingreso a la urgencia fue por causas externas (accidente y violencia) 30%, de los cuales 66,6% corresponde a accidentes y 33,3% a actos de violencia (28). Lo cual concuerda con la presente investigación en donde se evidencia la relación existente entre el consumo de sustancias licitas e ilícitas con las diferentes causas de muerte violenta.

Una investigación realizada en Cali, Colombia por Bravo P y col, sobre la prevalencia de sustancias psicoactivas en muestras provenientes de cadáveres, se encontró que el 31,9% de los occisos resultó positivo a drogas mezclada con alcohol (9); lo cual concuerda con el presente estudio, evidenciando que la politoxicomanía es frecuente en Latinoamérica, en especial en Venezuela. De igual manera también coincide con Piñero y col, los cuales en Venezuela para el año 1998, investigaron sobre la prevalencia del consumo de drogas en pacientes atendidos en urgencias de adultos. Con el objetivo de conocer la asociación entre el consumo de marihuana, cocaína y/o bazuco, y las causas de ingreso de pacientes al Hospital Central de Valencia, Venezuela; estudiaron a 148 individuos recibidos en el área de urgencias y determinaron que el consumo alcohólico asociado a drogas fue del 25%, de los cuales 50% fue con cocaína; y 9 % con marihuana. Estos hallazgos demostraron que uno de cada cuatro ingresos por causa traumática estaba asociado al abuso de drogas en combinación con alcohol etílico, lo que revela una estrecha relación causa-efecto (29).

De la presente investigación, se podría inferir que la causa de muerte de los occisos no es independiente del consumo de sustancias estupefacientes y psicotrópicas, ya que la mitad de los individuos que fallecen por hechos violentos en el estado Carabobo consumen algún tipo de droga legal o ilegal antes de que se suscite el hecho y en vista que el alcohol etílico estaba presente en un 43,9% de las muestras provenientes de muertes por hechos violentos, al consumir ambas sustancias simultáneamente la posibilidad de morir por causas violentas es más alta.

AGRADECIMIENTOS.

A las Licenciadas: Graciela Nicita, Doris Nóbrega y Gabriela Romero. Laboratorio de Toxicología y Farmacología de la Escuela de Bioanálisis de la Universidad de Carabobo. Centro de Investigaciones Toxicológicas de la Universidad de Carabobo (CITUC).

Departamento de Patología Forense del CICPC de la Ciudad Hospitalaria “Dr. Enrique Tejera”, de Valencia, Estado Carabobo. Doctores: Acuña Diego, Ramos Eduvio, Blanco Fabiola y demás funcionarios de dicha institución, por su dedicación en el trabajo de investigación Forense.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Informe mundial sobre las drogas 2012. Oficina de las Naciones Unidas Contra la Droga y el Delito.

2. Slapak S, Grigoravicius M. “Consumo de drogas”: la construcción de un problema social. Facultad de psicología-UBA/secretaria de investigaciones. 2006; 14(1):239-49.

3. Informe del uso de drogas en las Américas 2011. Comisión Interamericana para el Control del Abuso de Drogas. Washington, D.C.

4. Moreno J, Sánchez R. Muertes por causas violentas y ciclo económico en Bogotá, Colombia: un estudio de series de tiempo, 1997-2006. Rev Panam Salud Pública. 2009; 26(1):23-30.

5. Freitez A. Se intensifican los riesgos de morir por causas violentas en la población joven de Venezuela. Universidad Central de Venezuela. Rev. Venezolana de análisis de coyuntura, enero-junio, 2008; 19(1):307-35.

6. Pérez G. Venezuela supera en homicidios a países en guerra. Diario La Costa. Artículo en prensa publicado el 29 de abril de 2011. pp 47.

7. Valencia Informa. Informe criminológico 1999-2010 presentado por organizaciones políticas y civiles de Carabobo. Jueves, 20 de enero de 2011 a las 23:03. http://valenciainforma.obolog.com/informe-criminologico-1999-2010-presentado-organizaciones-politicas-1156839.

8. Palencia A, Romero G, Dubaj E. Las muestras en toxicología forense. Importancia de la cadena de custodia. Salus. 2008; 12(3):52-56.

9. Bravo P, Bravo S, Porras B, Valderrama J, Erazo A, Bravo L. Prevalencia de sustancias psicoactivas asociadas con muertes violentas en Cali. Colomb Med 2005; 36(3):146-52.

10. Morales T. Aproximación histórica sobre el consumo de drogas en Venezuela. Universidad de los Andes. Rev de filosofía práctica. Junio 2006; (16).

11. Balestrini M. Como se Elabora el Proyecto de Investigación. Séptima edición. Caracas, República Bolivariana de Venezuela: BL Consultores Asociados. Servicio Editorial; 2006.

12. Toro I, Parra R. Método y conocimiento. Metodología de la investigación. 1ª ed. Editor Universidad Eafit; 2006.

13. Código de instrucción médico forense. Ley 1443/1878 de 1 de agosto de 1878.

14. Abreu L. Experticias toxicológicas in vivo y postmórten. Revista P.T.J cuerpo especial. Decimo aniversario.

15. Moffat A.C. Thin-layer Chromatography. En: Moffat A.C. Clarke’s Isolation and identification of drugs in pharmaceuticals, body fluids, and post-mortem material. Second Edition. Editorial Staff. London. 1986. pp. 160-68.

16. Universidad de Carabobo. Facultad de Ciencias de la Salud. Escuela de Bioanálisis. Departamento de morfofisiopatología. Programa práctico de toxicología. Valencia, 2008. Práctica número 2: Análisis Químico Toxicológico.

17. Muller RK. Methods of toxicological analysis. En: Muller K R. Toxicological Analysis. Toxical Analysis. Edition Molina Apress Leipzig. Alemania. 1995. pp: 52-61

18. Standard Diagnostics INC, DOA multi 6. BIOLINE. 2007

19. Organización de derechos humanos. Las guerras causan sólo el 10% de las muertes violentas en el mundo. Diario ElMundo.com. Disponible en: http://www.elmundo.com/portal/noticias/derechos_humanos/las_guerras_causan_solo_el_10_de_las_muertes_violentas_en_el_mundo_.php.

20. Valdés C. Homicidio disminuyó en 2011 pero sigue siendo la principal causa de muerte violenta. Diario Elcolombiano.com. Disponible en: http://www.elcolombiano.com/BancoConocimiento/H/homicidio_disminuyo_en_2011_pero_sigue_siendo_la_principal_causa_de_muerte_violenta/homicidio_disminuyo_en_2011_pero_sigue_siendo_la_principal_causa_de_muerte_violenta.asp

21. Zamora M. El Gobierno venezolano oculta miles de muertes violentas cada año. Diario Antena3.com Disponible en: http://www.antena3.com/noticias/mundo/gobierno-venezolano-oculta-miles-muertes-violentas-cada-ano_2010082900012.html.

22. Cedeño Y. Más de 18 mil muertes violentas en Venezuela durante el 2011 y mil 662 en Carabobo. Diario primicias24horas.com. Disponible en: http://primicias24.com/nacionales/mas-de-18-mil-muertes-violentas-en-venezuela-durante-el-2011-y-mil-662-en-carabobo/.

23. Bolívar R; Gregorio J; Valero M. 906 homicidios ocurrieron en el primer semestre de 2012. Diario Notitarde. Articulo en prensa publicado el 1 de julio de 2012. pp 59.

24. Alderete E, Bianchini P. Consumo de alcohol en la consulta de una sala de emergencia. Rev. Medicina, Buenos Aires-Argentina. 2008; 68: 31-36.

25. Fiestas F, Ponce J, Gallo C, Bustamante I, Ordoñez C, Mazzotti G. Factores predictores de uso problemático de alcohol en personas atendidas en una sala de emergencia. Rev. Perú Med Exp Salud Pública. 2011; 28(1): 54-61.

26. Observatorio Argentino de Drogas, SEDRONAR 2009. Relación entre el uso indebido de drogas y la consulta de emergencia. Argentina 2009.

27. Fielitz P, Suárez H, Bouissa M, Frontin M, López G, Brescia S y Col. Consumo de sustancias psicoactivas en pacientes de emergencia del Hospital Pasteur, Montevideo, Uruguay. Rev Psiquiatr Urug 2009; 73(2):143-156.

28. Oficina de las Naciones Unidas contra la Droga y el Delito 2010. Informe sobre drogas en pacientes ingresados a un hospital público de urgencia de la ciudad de Santiago, Chile.

29. Piñero-De Fuentes S, Medina-Orozco E, Rojas M. Prevalencia del consumo de drogas en pacientes atendidos en urgencias de adultos. Rev. Salud pública de México. 1998;40(3): 234-40.

Avances en Ciencias de la Salud 2(2):38- 42, Diciembre 2012-Mayo 2013
ISSN 2244 - 8098

# CORRELACIÓN ENTRE LEPTINA, PERFIL LIPÍDICO E ÍNDICE DE MASA CORPORAL EN GESTANTES NORMOGLICÉMICAS

Danielys Luisana Rojas Blasco[1], Janys Carolina Rojas Revilla[1], Carlena Tahina Navas Rodríguez[2], Dora Cristina González Rodríguez[3,4]

[1]Escuela de Bioanálisis. Facultad Ciencias de la Salud. Universidad de Carabobo. Valencia, Estado Carabobo. Venezuela. [2]Hospital Materno Infantil Dr. José María Vargas Av. Intercomunal, Urbanización Plaza de Toros, Valencia, Estado Carabobo, Venezuela. [3]Departamento Ciencias Morfológicas y Forenses. Escuela de Ciencias Biomédicas y Tecnológicas. Facultad Ciencias de la Salud. Universidad de Carabobo. Valencia, Estado Carabobo. Venezuela. [4]Laboratorio Clínico de Referencia Julio César González. C.C. Gravina II, Av. Andrés Eloy Blanco c/c Calle 128, Oficinas 1-11 y 1-12 Valencia - Estado Carabobo, Venezuela.

*Autor de Correspondencia: Danielys Luisana Rojas Blasco. Correo: d.a.n.i-23@hotmail.com*

*Recibido: 2 Abril 2013. Aceptado: 15 Mayo 2013*

**RESUMEN**

La leptina es una adipocina sintetizada y secretada casi exclusivamente por el tejido adiposo; dicha hormona parece ser un importante regulador del peso y del crecimiento fetal además de cumplir un posible papel en el organismo materno. El objetivo de esta investigación fue comparar los niveles de leptina, perfil lipídico e índice de masa corporal (IMC) según trimestre de gestación y correlacionar dichos parámetros en embarazadas normoglicémicas. El presente estudio tuvo un diseño no experimental de tipo longitudinal aplicado a una muestra no probabilística, orientada o dirigida constituida por 30 gestantes. A cada gestante se determinó glicemia, leptina y perfil lipídico durante el según y tercer trimestre de gestación; asimismo se tomaron medidas como peso y talla para el cálculo del IMC. Las concentraciones promedio de colesterol total, LDL-colesterol (LDL-c) y triglicéridos se encontraron por encima de los valores referenciales en ambos trimestres; sin embargo, solo HDL-colesterol (HDL-c) y triglicéridos mostraron diferencias estadísticamente significativas, siendo las concentraciones de triglicéridos superiores durante el tercer trimestre. La leptina presentó concentraciones ligeramente menores durante el tercer trimestre (19,2 ± 12,2ng/mL), siendo muy homogéneas. Caso contrario en el segundo trimestre donde eran valores más dispersos (27,2 ± 16,6 ng/mL). Los datos fueron procesados y analizados con el programa Statistix, versión 11.0 evidenciándose una correlación significativa (p=0,05) tanto en el segundo como tercer trimestre entre los valores de leptina y el estado nutricional. Los resultados parecen sugerir una tendencia elevada en los niveles de leptina en gestantes obesas.

**Palabras clave:** Leptina, embarazo, normoglicemia, estado nutricional, IMC

**Correlation between leptin, lipid profile and body mass index in normoglycemic pregnant**

**ABSTRACT**

Leptin is an adipokine almost exclusively synthesized and secreted by adipose tissue. This hormone seems to be an important regulator of fetal growth and weight in addition to meeting a potential role in the maternal organism. The objective of this research was to compare the levels of leptin, lipid profile and body mass index (BMI) according to the gestational trimester in normoglycemic pregnant women. This study was a longitudinal nonexperimental applied to a probabilistic sample, oriented or directed consisted of 30 pregnant women. To each pregnant woman it was determined glucose, leptin and lipid profile during the second and third trimester of pregnancy; also taken measures such as weight and height to calculate BMI. Average concentrations of total cholesterol, LDL-cholesterol (LDL-c) and triglycerides were found above the reference values in both quarters, but only HDL-cholesterol (HDL-c) and triglycerides showed statistically significant differences, with the higher triglyceride concentrations during the third quarter. Leptin concentrations showed slightly lower during the third trimester (19.2 ± 12.2 ng / mL) and are very homogeneous. Otherwise in the second quarter where they were scattered values (27.2 ± 16.6 ng/mL). The data were processed and analyzed with the program Statistix version 11.0 a significant correlation (p = 0.05) in both the second and third quarter between leptin levels and nutritional status. The results seem to suggest a trend elevated leptin levels in obese pregnant women.

**Keywords:** Leptin, Pregnancy, normoglycemia, nutritional status, BMI

## INTRODUCCIÓN

El tejido adiposo está formado por adipocitos, células redondeadas con un tamaño de 10 a 200 micras que contienen una vacuola lipídica que desplaza al resto de las organelas hacia la periferia y un componente estromático/ vascular en el que residen los preadipocitos [(1)]. Entre las proteínas secretadas por dichas células se puede destacar a la leptina la cual es un péptido que circula en la sangre y actúa en el sistema nervioso central, regulando parte de la conducta alimenticia y el balance de la energía. Se sabe que es secretada como respuesta a la alimentación para suprimir el apetito a través de una acción hipotalámica [(2)].

La leptina es una proteína con una estructura terciaria similar a las citocinas clásicas, estando constituía por una secuencia de 167 aminoácidos y un peso molecular de 16 kDa, con presencia de puentes disulfuros fundamentales para su funcionamiento. Esta

hormona es una adipocina sintetizada y secretada casi exclusivamente por el tejido adiposo, donde la cantidad liberada es directamente proporcional a la masa de dicho tejido. Algunas células inmunocompetentes y endoteliales también secretan leptina, aunque en menor proporción [2].

La expresión y secreción de leptina están altamente relacionadas con la grasa corporal y el tamaño del adipocito, lo cual permite establecer una correlación entre la concentración de leptina sérica con el índice de masa corporal (IMC). De esta forma se establece un indicador mixto, elaborado a partir de variables que miden dimensiones corporales globales como son el peso y la talla con productos sintetizados por el adipocito, siendo según muchos autores, un buen indicador de grasa corporal total [3].

Anteriormente se pensaba que la leptina estaba únicamente relacionada con la obesidad; actualmente se conoce que el tejido placentario también expresa leptina, la cual es molecularmente idéntica a la del tejido adiposo. Esto hace suponer que dicha hormona parece ser un importante regulador del peso y del crecimiento fetal, además de cumplir un posible papel en el organismo materno [4].

Durante el embarazo la acción de hormona de crecimiento placentaria acelera la transición de almacenamiento de lípidos a lipólisis y resistencia a la insulina [5]. Por otro lado diversos estudios han demostrado la influencia que tienen valores aumentados de la leptina en el sistema cardiovascular produciendo una amplia gama de complicaciones entre las cuales están la enfermedad ateroesclerótica. Esto puede causar en las madres gestantes aumento de la masa corporal, descenso del HDL colesterol, hipertrigliceridemia e hipertensión arterial. Todo esto conduce a un aumento de factores protrombóticos que de persistir durante el embarazo producirían en la madre un estado conocido como preeclampsia [6].

Asimismo dada la perfecta homeostasis que existe entre leptina e insulina, una hiperleptinemía causaría la ruptura del balance existente entre ellas, trayendo como consecuencia un aumento en la secreción de insulina y una resistencia a la misma presentándose un estado conocido como Diabetes Gestacional (DG)[2] que aunque es una enfermedad multifactorial, diversos estudios han demostrado su relación con la leptina y la aparición de numerosas complicaciones en el neonato como consecuencia de la hiperglicemia materna [4].

Los hallazgos aportados por diferentes investigaciones dejan en claro que la leptina está implicada en una serie de procesos tanto fisiológicos como patológicos, teniendo influencia sobre la morbi-mortalidad perinatal. Es por ello que en la presente investigación se estableció una correlación entre los niveles de leptina, perfil lipídico e índice de masa corporal en gestantes normoglicémicas durante el segundo y tercer trimestre del embarazo de acuerdo al estado nutricional de las pacientes en estudio.

## MATERIALES Y MÉTODOS

### Tipo de estudio, población y muestra:

El presente estudio tiene un diseño no experimental de tipo longitudinal (7). La población estuvo conformada por mujeres embarazadas que asistieron a la consulta de control prenatal del Hospital materno infantil Dr. José María Vargas del Estado Carabobo durante el periodo 2011 – 2012. La muestra estuvo conformada constituida por 30 gestantes normoglicémicas con edades comprendidas entre 15 y 35 años, entre el segundo y tercer trimestre del embarazo, las cuales fueron seleccionadas mediante un muestreo intencionado y no probabilístico.

En cuanto a los criterios de inclusión, la edad gestacional se determinó mediante fecha de última regla (FUR) y ecografía en caso de desconocer la misma. La normoglicemia se corroboró mediante la realización de la Prueba de Tolerancia Oral a la Glucosa (PTOG)[8] en donde la medición de los niveles de glucosa se realizaron por el método de glucosa-oxidasa. Valores de glucosa plasmática a las dos horas postcarga de 140mg/dl o más permitieron catalogar a una paciente como diabética gestacional. Dicha prueba se practicó a las pacientes únicamente al inicio del estudio. El estudio fue realizado de acuerdo a la declaración de Helsinki y las participantes firmaron el consentimiento informado.

### Índice de Masa corporal y determinación del estado nutricional:

Se recolectaron datos como peso y talla de cada una de las pacientes, a partir de los cuales se obtuvo el IMC, dividiendo el peso corporal (kilogramos) entre la talla expresada en ($m^2$) obteniéndose un cociente en ($kg/m^2$). Para clasificar a las gestantes en estudio según su estado nutricional se utilizaron los puntos de corte según Átalah (1997) siendo éstos: bajo peso, normal, sobrepeso u obesa [9]. Estos parámetros se evaluaron durante el segundo y tercer trimestre del embarazo.

### Evaluación del perfil lipídico:

A cada paciente se le extrajo muestra sanguínea durante el segundo y tercer trimestre del embarazo de la vena antecubital, en horas de la mañana, previo ayuno de 10-12 horas. Dicha muestra fue trasvasada a 1 tubo de ensayo sin anticoagulante para la determinación del perfil lipídico que incluyó Colesterol total por método colesterol-esterasa colesterol-oxidasa (GOD/POD), HDL Colesterol y LDL Colesterol a través de la técnica colorimétrica sin precipitación (monofase AA de Wiener). Los triglicéridos se determinaron según el método colorimétrico enzimático (GPO/PAP), y el VLDL colesterol se obtuvo por la aplicación de la fórmula de Friedewald(10) Colesterol total – (HLDc +LDLc).

### Determinación de la concentración de leptina:

Las concentraciones séricas de leptina se determinaron utilizando el método de ELISA tipo sándwich en fase

sólida empleando para ello el kit de ELISA de alta sensibilidad (BioVendor, Inc., Alemania). Siendo los valores referenciales empleados (2-15,09 ng/mL). La absorbancia se midió espectrofotométricamente a 450 nm en un lector de placas de ELISA (SLT Spectra I).

**Análisis estadístico:**

A los parámetros clínicos y bioquímicos estudiados se les evaluó su comportamiento paramétrico o no, mediante las pruebas de normalidad de Wilk-Shapiro y homogeneidad de varianzas de Levene, resultando como variables paramétricas las concentraciones de HDL y VLDL colesterol; es por ello, que para las pruebas comparativas se utilizó la prueba T de student pareada para estas variables y para el resto se aplicó la prueba de Wilcoxon. La correlación entre dichos parámetros fue realizada mediante la prueba de correlación de Spearman.

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Fueron evaluadas 30 mujeres durante su segundo y tercer trimestre de embarazo cuyas edades oscilaban entre 15 y 35 años (24,17 ± 5,38 años). Ninguna de ellas refirió tener hábitos tóxicos tales como el consumo de alcohol, drogas o tabaquismo; además de no presentar ninguna patología crónica subyacente al momento del estudio o durante la etapa de crecimiento. Cabe destacar, que nueve de las mismas (30%) presentó antecedentes familiares de hipertensión arterial, seis (20%) de diabetes mellitus y dos (6,7%) de enfermedad cardiovascular. Además ninguna refirió realizar actividad física regular.

El 99% de las evaluadas habían tenido para el momento del estudio por lo menos una gesta previa, siendo el promedio de las mismas de 2,2 ± 1,2 gestas. Durante la investigación, ninguna de las mujeres mostró ser hipertensa, teniendo como valores promedios 98,4 ± 6,7 mmHg y 66,2 ± 8,6 mmHg, correspondientes a la presión arterial sistólica y diastólica, respectivamente.

**Tabla 1.** Valores promedios de los parámetros bioquímicos y el índice de masa corporal evaluados durante el segundo y tercer trimestre de gestación.

| Variable | Segundo trimestre | Tercer trimestre | p valor |
|---|---|---|---|
| Colesterol total (mg/dL) | 233,5 ± 48,6 | 228,5 ± 43,0 | 0,3695 |
| HDL colesterol (mg/dL) | 61,3 ± 9,1 | 57,2 ± 9,3 | **0,0016*** |
| LDL colesterol (mg/dL) | 148,3 ± 44,6 | 145,8 ± 38,5 | 0,7639 |
| VLDL colesterol (mg/dL) | 23,9 ± 7,3 | 25,5 ± 13,1 | 0,4237 |
| Triglicéridos (mg/dL) | 176,8 ± 54,1 | 208,5 ± 79,6 | **0,0005*** |
| Leptina (ng/mL) | 27,2 ± 16,6 | 19,2 ± 12,2 | **0,0009*** |
| Índice de masa corporal (kg/m2) | 27,9 ± 5,3 | 29,8 ± 5,2 | **0,0001*** |

***significativo p<0,05**

En la Tabla 1 se puede apreciar que los valores promedio de colesterol total, LDL colesterol y triglicéridos se encuentran por encima de los valores referenciales tanto en el segundo como en tercer trimestre, resultados similares observaron Ywaskewycz y col.(11) en un estudio que evaluaba el perfil lipídico por trimestre de gestación, quienes destacan que en el embarazo se producen variaciones hormonales muy marcadas y estas se asocian con grandes modificaciones del perfil lipídico; sin embargo, encontraron que el c-HDL no presentó diferencias. En contraposición a esto, el presente trabajo evidenció diferencias estadísticamente significativas en los niveles de HDL colesterol entre los dos trimestres pero sin obtener valores por debajo del rango referencial (30-85 mg/dl), como es el caso del estudio de Landázuri y col.(12) en donde dichos valores descendieron trimestre a trimestre.

Otro de los parámetros cuya diferencia entre trimestre mostró significancia estadística es el de triglicéridos siendo notable que los valores del tercer trimestre fueron ligeramente superiores, lo que coincide con los resultados aportados por Valdés y col.(13) quienes detectaron una fuerte tendencia a la hipertrigliceridemia durante el embarazo, la cual se hizo más frecuente a medida que progresaba la gestación. El caso contrario fue obtenido con los niveles de leptina puesto que disminuyeron significativamente al tercer trimestre.

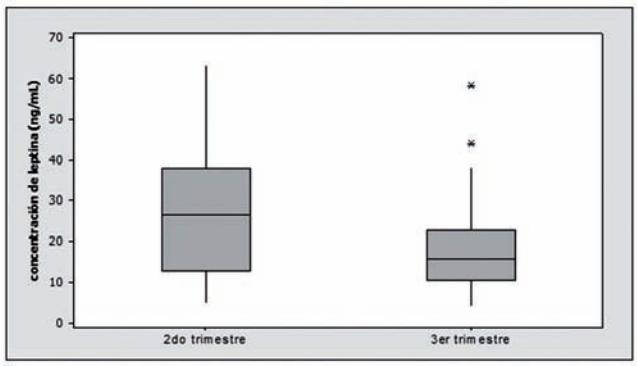



**Figura 1.** Comparación entre los valores de Leptina obtenidos en el segundo y tercer trimestre de gestación.

En la figura 1 se visualiza como la mayoría de los valores de leptina durante el tercer trimestre de gestación eran ligeramente menores a los del segundo trimestre, siendo gran parte de los valores muy homogéneos y concentrados alrededor de la mediana, aún cuando se muestra la presencia de dos datos atípicos en el nivel superior. En cambio, las concentraciones en el segundo trimestre eran más dispersas, teniendo una distribución relativamente equitativa y con ausencia de valores atípicos. Dichos resultados difieren con los hallados por Sanchez J. (14) quien

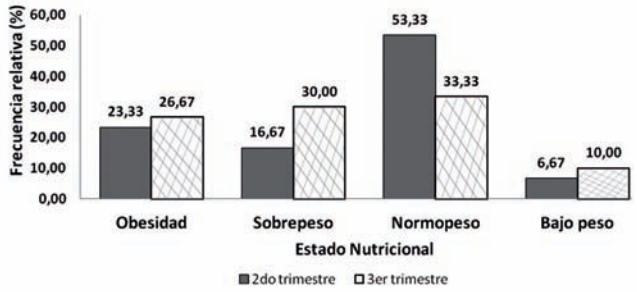



**Figura 2.** Frecuencia del estado nutricional de las pacientes evaluadas.

describió que durante el embarazo el nivel circulante de leptina materna aumenta progresivamente y alcanza un máximo durante el segundo trimestre, permaneciendo a partir de ese momento elevado hasta el momento del parto. Si bien es cierto que las concentraciones de leptina permanecieron por encima del rango referencial no siguió un patrón de aumento progresivo de la misma sino un pico de producción en el segundo trimestre lo cual puede verse influenciado por la producción de leptina placentaria la cual es mayor al inicio del embarazo y va disminuyendo conforme este avanza.

Dada la significativa diferencia hallada en el IMC mostrado en la tabla 1, se realizó una evaluación del estado nutricional de las pacientes en estudio. En la figura 2, se muestra que tanto en el segundo como en el tercer trimestre, existe un mayor porcentaje de pacientes en normopeso, sin embargo esta frecuencia fue mayor en el segundo trimestre. Llama la atención la asiduidad de mujeres con obesidad y sobrepeso en el tercer trimestre. Salinas y col.(15) estudiaron el impacto que tiene el incremento del IMC durante el embarazo y dentro de los resultados obtuvieron que 10,48% de las pacientes evaluadas no incrementaron su categoría de IMC y 89,51% lo aumentaron en 1 o más categorías asociando este hallazgo a un aumento del riesgo de complicaciones obstétricas, enfatizando el impacto negativo que tiene la obesidad materna previa o una ganancia excesiva de peso, en la evolución del embarazo, el parto y el recién nacido.

La tabla 2 muestra la prueba de correlación de Spearman, evidenciándose que la única correlación con significancia estadística tanto en el segundo como en el tercer trimestre es la presentada entre los niveles de leptina y el estado nutricional. Cabe destacar que para realizar la correlación, la variable estado nutricional fue transformada a una escala ordinal mediante el siguiente esquema: 1) bajo peso 2) normopeso 3) sobrepeso 4) obesidad. De tal manera el resultado muestra una correlación positiva, lineal o directa entre ambas variables, traduciéndose en que aquellas mujeres con obesidad tienen una tendencia elevada a presentar niveles aumentados de leptina, correspondiendo de esta manera con los hallazgos de Salas y col.(16) que indicaron que la concentración de leptina es mayor durante el embarazo, lo cual ha sido atribuido al aumento de tejido adiposo presentando así una relación positiva con el IMC, el cual fue utilizado en el presente trabajo para la categorización de las pacientes según estado nutricional. Por su parte Sanchez J.(14) sugiere que este aumento en la producción de leptina es independiente de la aparición de nuevos depósitos de grasa, debido a la producción de leptina a partir de tejido placentario.

Conforme a todo lo antes expuesto aun cuando durante el tercer trimestre de gestación existe un mayor porcentaje de pacientes con sobrepeso y obesidad, la concentración promedio de leptina fue mayor durante el segundo trimestre de gestación, por lo que a pesar de que existe una evidente relación entre el estado nutricional y esta adipocina deben existir otros tejidos además del adiposo que contribuyan con la concentración de la misma durante el embarazo.

Otros factores que pudieron influir en la evidente disminución de los valores séricos de leptina en el último trimestre, son el estado fisiológico de hemodilución producido por la expansión del volumen intravascular y la eficiencia con la que algunas moléculas pasan hacia el feto. Dado que no hay estudios que aporten técnicas que permitan obtener valores corregidos de leptina tomando en consideración dicho proceso, es necesario profundizar en su estudio.

**Tabla 2.** Correlación entre los valores de leptina, estado nutricional y parámetros bioquímicos evaluados.

| Variable | Segundo trimestre | | Tercer trimestre | |
|---|---|---|---|---|
| | Coeficiente de correlación | p valor | Coeficiente de correlación | p valor |
| Colesterol total (mg/dL) | -0.0725 | 0.7016 | -0.0058 | 0.9756 |
| HDL colesterol (mg/dL) | 0.0045 | 0.9813 | 0.3916 | 0.0331 |
| LDL colesterol (mg/dL) | -0.0705 | 0.7103 | -0.1736 | 0.3570 |
| VLDL colesterol (mg/dL) | 0.1313 | 0.4870 | -0.0174 | 0.9270 |
| Triglicéridos (mg/dL) | 0.2571 | 0.1692 | 0.8307 | 0.8307 |
| Estado nutricional | 0.4824 | **0.0075** | 0.4828 | **0.0075** |

***significativo p<0,05**

**REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Brandan N, Llanos I, Miño C, Piccardo A, Ragazzoli M, Ruiz D. El tejido adiposo como órgano endocrino. Argentina; 2008.

2. Almanza J, Blancas G, García R, Alarcón F, Cruz M. Leptina y su relación con la obesidad y la diabetes mellitus tipo 2. Gac Méd Méx. 2008; 144 (6): 535-542.

3. Rached I, Henriquez G, Azuaje A. Efectividad del indice de masa corporal en el diagnóstico nutricional de gestantes. ALAN, ene. 2005; 55(1): 42-46.

4. Osorio J. Embarazo y metabolismo de los carbohidratos. Rev Col Obstet Ginecol 2003; 54 (2): 96-106.

5. Garcia C. Diabetes mellitus gestacional. Med Int Mex. 2008; 24(2): 148-56. Disponible en: http://www.artemisaenlinea.org.mx/acervo/pdf/medicina_interna_mexico/8%20Diabetes%20mellitus.pdf

6. Frühbeck G, Salvador J, Díez J. Implicaciones de la leptina en la fisiopatología de las enfermedades cardiovasculares. Clin Invest Arterioscl. 2000; 12 (2): 93-105. Disponible en: http://www.elsevier.es/es/revistas/clinica-e-investigacion-arteriosclerosis-15/implicaciones-leptina-fisiopatologia-las-enfermedades-cardiovasculares-9997-revisiones-2000

7. Hernández R, Fernández C, Baptista P. Metodología de la investigación. Editorial Mc Graw Hill. Mexico; 1991.

8. Faingold M, Lamela C, Gheggi M, Lapertosa S, Di Marco I, Basualdo M y col. Conclusiones del Consenso reunido por convocatoria del Comité de Diabetes y Embarazo de la SAD. 2008.

9. Atalah E, Castillo C, Castro R, Aldea A. Propuesta de un nuevo estándar de evaluación nutricional en embarazadas. Rev Med Chil 1997; 125: 1429-36.

10. Bernard J, Davey F, Herman C, McPherson R, Pincus M, Threatte G y col. El laboratorio en el diagnostico clínico. MARBÁN LIBROS S.A. España 2007.

11. Ywaskewycz L, Bonneau G, Castillo M, López D, Pedrozo W. Perfil lipídico por trimestre de gestación en una población de mujeres adultas. Rev Chil Obstet Ginecol 2010; 75(4): 227 – 233.

12. Landázuri P, Restrepo B, Trejos J, Gallego ML, Loango-Chamorro N, Ocampo R. Perfil lipídico por trimestres de gestación en una población de mujeres colombianas. Rev Col Obstet Ginecol 2006; 57: 256-263.

13. Valdés L, Rodríguez B, Márquez A, Santana O, Robaina M, Lang J. Hiperlipidemias asociadas al embarazo en diabéticas y no diabéticas. Rev Cubana Endocrinol 2000; 11(3): 153-9.

14. Sánchez J. Perfil fisiológico de la leptina. Colomb Med. [online] 2005 enero-marzo. [citado 08 de junio del 2011]; 36 (1): 50-59. Disponible en: http://www.scielo.unal.edu.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1657-95342005000100009&lng=en&nrm=iso

15. Salinas H, Naranjo B, Valenzuela C, Maistoa J, Andrighettia S, Zamorano A y col. Resultados obstétricos asociados al incremento del índice de masa corporal durante el embarazo en el Hospital Clínico de la Universidad de Chile. Clin Invest Gin Obst 2008; 35(6): 202-6.

16. Salas A, Velazquez-Maldonado E, Villaroel V, Arata-Bellabarba G. Relación entre la concentración de leptina, insulina, norepinefrina y presión arterial en embarazadas sanas. Rev Venez Endocrinol Metab 2004; 2 (3): 10-14.

Avances en Ciencias de la Salud 2(2):43- 52, Diciembre 2012-Mayo 2013
ISSN 2244 - 8098

# EDEMA ISQUÉMICO CEREBRAL: DE LO EXPERIMENTAL A LO CLÍNICO

Antonio Eblen-Zajjur

Lab. Neurofisiología, Dpto. De Ciencias Fisiológicas, Escuela de Ciencias Biomédicas y Tecnológicas, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Carabobo.

*Correo: aeblen@uc.edu.ve*

*Recibido: 12 Diciembre 2012. Aceptado: 25 Abril 2013*

**Resumen**

En la presente revisión se describen aspectos relevantes del edema isquémico cerebral como son la epidemiología, fisiopatología, fundamento farmacológico de nuevas propuestas terapéuticas, así como las líneas y modelos experimentales usados para su comprensión. Se presentan resultados experimentales de los potenciales efectos antiedema cerebral de medicamentos de uso médico convencional aplicados en otras patologías pero que han demostrado tener una acción directa sobre el tejido cerebral isquémico, tal es el caso de la furosemida, magnesio, lidocaína y litio. Adicionalmente se describe experimentalmente el efecto deletéreo en el edema cerebral de medicamentos inhibidores de la $Na^+,K^+$ -ATPasa como la digoxina.

**Palabras Clave:** Edema Cerebral, Isquemia Cerebral, Edema Citotóxico, ATPasa, Furosemida, Litio, Lidocaína, Magnesio, Digoxina, Edema experimental.

**Brain ischemic edema: from the experimental to the clinical**

**Abstract**

Relevant aspects of the brain ischemic edema are described, i.e., epidemiology, physiopathology and pharmacological bases of new therapeutic proposals, as well as experimental lines and models used to their tests. Results are presented for potential antiedema effects in ischemic brain of drugs already in medical use for others illness but with experimental evidences of brain action during ischemia, i.e., furosemide, magnesium, lidocaine and litium. Additionally, it is described experimental evidences for deletereous effect of $Na^+,K^+$ -ATPase inhibitor digoxine in brain ischemic edema.

**Key Words:** Brain Edema, Brain Ischemia, Citotoxic edema, Na,K-ATPase, Furosemide, Litium, Lidocaine, Magnesium, Digoxine, Experimental Edema.

## *Epidemiología*

Al evaluar las cifras de la morbimortalidad que directa o indirectamente se relaciona con la presencia de edema cerebral y que oficialmente se encuentran disponibles en el Anuario de Estadísticas Vitales del Ministerio del Poder Popular para la Salud de la República Bolivariana de Venezuela para el año 2010 (1), las enfermedades del corazón fueron la primera causa de muerte con 29.078 personas (21,0% del total de la mortalidad) de estos 18.752 personas (13,5%) fueron por infarto agudo del miocardio, 3.013 (2,2%) personas por enfermedad cardiaca hipertensiva y 2.947 (2,1%) personas por enfermedad isquémica crónica del corazón. Estrechamente vinculadas a estas cifras encontramos que 10.642 (7,7%) personas fallecieron por enfermedades cerebrovasculares (ECV). Por otro lado, los suicidios y homicidios fueron la causa de muerte de 9.817 (7,1%) personas en las que probablemente existió en un alto porcentaje la afectación craneoencefálica.

La diabetes es la siguiente causa de muerte con 9.537 (6,9%) personas seguida muy de cerca por los accidentes de todo tipo con 9.155 (6,6%) personas entre las cuales probablemente existió afectación creneoencefálica.

No podemos excluir a las afecciones que se presentan durante el período perinatal con 5.427 (3,9%) muertes donde la hipoxia/isquemia cerebral está generalmente presente. En el área abdominal, las enfermedades del hígado causan 2.692 (1,9%) fallecimientos en los que la encefalopatía es un proceso muy frecuente. Finalmente y sin ser esta lista exhaustiva, encontramos que 530 (0,38%) personas fallecieron debido a tumores del encéfalo y SNC en los que el signo cardinal es el edema cerebral.

La sumatoria de horas-hombre laborales (tanto del paciente como de los cuidadores), costo del manejo de las secuelas, costo personal, familiar, institucional y del Estado consecuencia del edema cerebral y de las patologías que lo originan, son un agravante de alto peso desde el punto de la salud pública, lo cual no solo justifica, sino que, obliga a la investigación de todos los factores relacionados con esta patología.

## *Líneas de investigación*

Se requieren muchas estrategias para enfrentar las alarmantes cifras de morbimortalidad asociadas al edema cerebral, desde los mas simples y mas eficaces como la reducción de los factores de riesgo en la población, prevención, educación en salud, como el desarrollo de terapéuticas eficientes y eficaces para

los cuadros agudos y el mejoramiento de la calidad de vida de los sobrevivientes. Sin embargo, ninguna de estas necesarias líneas de trabajo podría ser exitosa si no se profundiza en el conocimiento de la fisiopatología de la isquemia cerebral y del edema cerebral como su proceso acompañante. En este sentido, el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas que incluyan la generalización del uso de protocolos de consenso de manejo de los pacientes ajustados a sus características individuales, la investigación de nuevos medicamentos de comprobado efecto, la investigación de medicamentos ya conocidos usados en otras patologías pero con potencial efecto sobre el SNC y cuyo conocido perfil farmacológico, luego de muchos años de uso, podrían tener efectos cerebroprotectores en la isquemia/edema cerebral, acortando así considerablemente el largo tiempo requerido en el desarrollo de medicamentos nuevos.

Esta última y tentadora alternativa ha sido investigada intensamente en nuestro Laboratorio en los últimos años, probando, mediante modelos experimentales animales de isquemia/edema cerebral, medicamentos cuyo uso clínico supera las décadas, pero con acción sobre uno o mas factores del proceso fisiopatológico de la enfermedad y que adicionalmente poseen el atractivo de tener un muy bajo costo.

### *Fisiopatología del edema cerebral*

El flujo sanguíneo cerebral (FSC) normal es de 50 a 55 mL por minuto y por 100 gramos de tejido, si se reduce a valores iguales o menores a 10 mL.min.100g el aporte de oxígeno a las mitocondrias se ve seriamente afectada reduciendo o bloqueando la realización de la fosforilación oxidativa y la consecuente producción de ATP (2). La disminución de los fosfatos de alta energía detiene la actividad de las ubicuas ATPasas (3). En el SNC se han reportado varias isoenzimas con actividad ATPásica como las bombas de sodio, sodio/potasio, calcio y la protón/sodio las cuales están presentes en la membrana plasmática neuronal, manteniendo los gradientes iónicos transmembrana de $Na^+$, $K^+$ y $Ca^{+2}$, permitiendo la generación de los potenciales de reposo y de acción así como del proceso de conducción del impulso nervioso. Adicionalmente, estas enzimas se encargan de la regulación del volumen celular, el proceso de liberación de los neurotransmisores (4,5,6,7) así como del intenso proceso de regulación de la excitabilidad neuronal (8,9,10).

Mientras que la Na,K-ATPasa es inhibida por la ouabaina (11,12), la Na-ATPasa es insensible a ésta e independiente de las concentraciones de potasio, siendo inhibida por la furosemida, su función es contribuir con la regulación del sodio intracelular (13) y el volumen celular (14). La Ca-ATPasa que mantiene baja la concentración intracelular de calcio (15) y la Protón-ATPasa que contribuye a la regulación del pH intracelular, expulsando equivalentes ácidos y alcalinizando el medio intracelular (16,17), completan la descripción de las isoenzimas mas relevantes cerebrales.

La despolarización neuronal incrementa el influjo de sodio aumentando su concentración intracelular la cual es uno de los mas potentes activadores de la Na,K-ATPasa y de la Na-ATPasa (12,13,18) destinados a restituir el gradiente iónico (19,20). Este mismo proceso evita los inbalances iónicos que ocurren durante las lesiones neuronales por excitotoxicidad (20). El influjo de sodio que despolariza la neurona además abre los canales de calcio dependientes del voltaje lo que genera un influjo de calcio con las consecuente activación de las proteínas fijadoras de calcio así como a las bombas de calcio presentes tanto en la membrana plasmática como en la membrana de muchos organelos (21). El incremento del calcio intracelular es capaz de activar el intercambiador Na/Ca el cual transporta calcio hacia afuera de la neurona intercambiándolo por sodio hacia el medio intracelular (21,22) lo que incrementa aún mas el sodio intracelular y en consecuencia se produce mayor activación de la Na,K-ATPasa y de la Na-ATPasa.

El hecho que la Ca-ATPasa tenga un menor Km que la Na,K-ATPasa y que la Na-ATPasa (23,24,25) significa una menor afinidad por el calcio que las otras isoenzimas. El edema neuronal y glial son consecuencias conocidas de una entrada sinaptica excitatoria incrementada (8,26), siendo el incremento de volumen celular de hasta un 29% (22,27) con un incremento concomitante de la actividad de la Na-ATPasa (8,14). Adicionalmente, la bomba de sodio se considera importante en el control de las descargas neuronales en salvas (28). Es posible que uno de los efectos antiedema cerebral de los esteroides se deba a la acción estimulante de éstos sobre la actividad de la ATPasa (29).

La modificación del gradiente de $Na^+$ y $K^+$ produce la liberación de suficiente glutamato endógeno como para activar a los receptores AMPA y generar una activación neuronal dependiente del calcio (30). El bloqueo de la Na,K-ATPasa mediante ouabaina causa despolarización neuronal y liberación de aminoácidos excitatorios lo cual es atenuado por sus antagonistas (31).

### *Modelos experimentales en edema cerebral*

#### *Peso húmedo y peso seco*

Es uno de los métodos mas sencillos y se basa en obtener muestras de tejido cerebral muy fresco, secarlo externamente con papel absorbente pesar de inmediato la muestra en una balanza analítica a la mayor resolución posible luego de lo cual se coloca la pieza en un horno a 50 a 100°C durante 24-48 horas

hasta que el peso seco se mantenga constante. La diferencia entre el peso fresco (húmedo) y el peso seco se expresa en porcentaje de agua tisular = (1-peso seco/peso húmedo) x 100 (32).

*Gravimetría*

La densidad tisular, al igual que la densidad de cualquier cuerpo depende de la relación entre el volumen del mismo y su peso. El contenido de agua de las células y tejidos es el principal factor determinante de la densidad, de manera que al incrementarse el contenido de agua aumenta el peso en una progresión mayor que el incremento del volumen, aumentando la densidad. Ésta se determina usando una columna líquida formada generalmente con dos soluciones lipofílicas no totalmente miscibles de densidades diferentes, una de alta y la otra de baja densidad que al verterse cuidadosamente en la columna vertical de vidrio con escala milimetrada se forma un gradiente de densidades desde la mayor localizada en el fondo de la columna hasta la menor densidad en la superficie de la columna. La muestra de tejido se sumerge en la columna gravimétrica y descenderá hasta alcanzar un área de densidad igual a la propia. La distancia al fondo o a la superficie se mide y se calcula la densidad correspondiente. Este método simple debe ajustarse al contenido protéico de la muestra para reducir el error en las determinaciones (33).

*Resonancia magnética*

La energía emitida por los núcleos de hidrogeno (principalmente del agua) luego de ser sometidos a un intenso campo electromagnético es proporcional en intensidad al contenido de agua del cuerpo. Esta técnica de aplicación general en ciencias de la salud y en química analítica es conocida como resonancia magnética, siendo el fundamento de la generación de imágenes de alta resolución en medicina y especialmente en los estudios del sistema nervioso central. Esta técnica es también implementada como método analítico que sin generar imagen, cuantifica la intensidad de la señal ya descrita para determinar con precisión el contenido de agua del tejido estudiado (34).

*Extravasación de marcador*

Uno de los factores presentes en el edema cerebral es la ruptura de la barrera hematoencefálica y el aumento de la permeabilidad vascular cerebral por una disrupción del arreglo de las prolongaciones perivasculares de los astrocitos. Valiéndose de este proceso es posible usar un marcador previamente inyectado intravascularmente y luego medirlo en el tejido cerebral. La concentración tisular del marcador es proporcional al aumento de la permeabilidad vascular de cualquier origen. Este marcador puede ser un colorante como la el Azul de Evans (35) o un radiotrazador como el $^{99m}$Tecnecio (Fig.1) aplicando la técnica de la autorradiografía

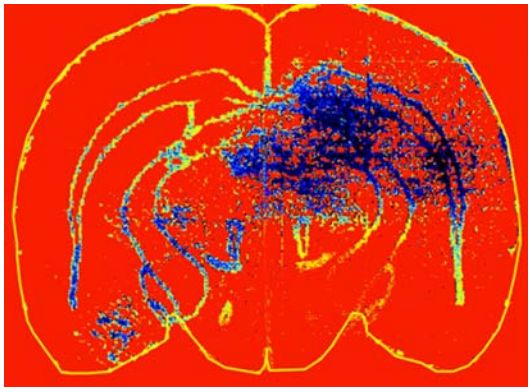


**Fig.1.** Fotografía procesada digitalmente con la técnica tricolor de un corte coronal del encéfalo de una rata sometida a hipertensión experimental inducida por hipervolemia y marcaje con Tecnecio99. Las áreas azules corresponden tanto a hemorragias intraparenquimatosas, edema y a zonas de ruptura de la barrera hematoencefálica, ambas de diversa intensidad.

(36). Una vez extraído el encéfalo isquémico se corta según los planos de interés y se miden las áreas de extravasación del colorante o del radiotrazador en una placa radiológica colocada en su contacto (36).

*Impedanciometría*

Un pequeño pulso eléctrico aplicado a través de dos microelectrodos implantados en el tejido cerebral, viaja de un o al otro electrodo a través del espacio extracelular (Fig. 2). Este espacio se reduce durante el edema cerebral por el aumento de volumen neuronal y glial, lo cual aumenta proporcionalmente la resistencia eléctrica del tejido reduciendo la cantidad de corriente que logra llegar al segundo electrodo (Fig.2). Los cambios de amplitud del pulso eléctrico corresponden en tiempo real a los cambios en la

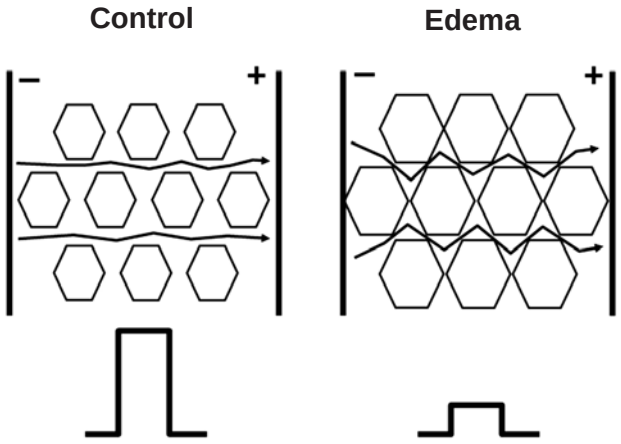



**Fig.2.** Fundamento del método impedanciométrico para la determinación en tiempo real de la intensidad del edema cerebral. Los hexágonos representan a las células cerebrales. Las líneas verticales con polarización representan a los electrodos de registro. Las flechas horizontales quebradas representa el flujo de electrones a través del espacio extracelular. Los pulsos medidos en condiciones controles o durante isquemia global muestran diferencias en amplitud.

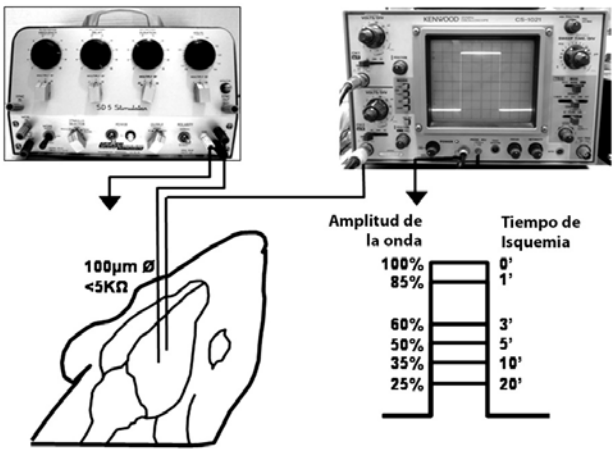



**Fig.3.** Arreglo experimental para impedanciometría cerebral en la rata. El estimulador neurológico aplica pulsos cuadrados de 100µA, 10ms y 0,1Hz al tejido cerebral mediante dos electrodos de tungsteno de 100µm de diámetro y <50KΩ de impedancia. El pulso que atraviesa el tejido es visualizado en un osciloscopio digital donde se cuantifica su amplitud como % de la amplitud previa a la isquemia versus el tiempo de la misma.

dinámica del agua tisular (Fig. 3) cerebral (37,38,39). El método impedanciométrico es capaz de detectar los cambios de agua entre los compartimientos intra y extracelular mucho más tempranamente que el método de resonancia magnética (40).

### *Evidencias experimentales*

#### *Efecto de la furosemida sobre el Intercambiador Na,K,2Cl en el cerebro*

El cotransportador iónico Na,K,2Cl está presente en neuronas y glías (41) es inhibido por la furosemida (Fig. 4) teniendo ésta ultima la capacidad de bloquear la actividad epileptiforme (42,43), modificar la concentración de cloro intracelular e inducir cambios en la inhibición mediada por el receptor de GABA (43). Mas directamente los resultados del método impedanciométrico (en animales nefrectomizados para excluir su efecto diurético) indican una disminución en la impedancia cerebral en condiciones de normoxia y un efecto antiedema cerebral durante el período isquémico; muy probablemente debidos a la inhibición de la entrada del cloruro a las neuronas y glias además de confirmar la acción reguladora del cotransportador de Na,K,2Cl en el volumen neuronal y glial (39), sin embargo, el efecto directo antiedema cerebral de la furosemida, se ve sobrepasado por la liberación masiva del aminoácido excitador glutamato (Fig. 5) y la activación de sus receptores ionotrópicos (NMDA, AMPA, Kainato) y metabotrópicos (mRGlu1 a 6) neuronales y gliales, todos relacionados con el proceso de excitotoxicidad que finalmente llevara a un mayor edema y muerte celular (44,38,45), lo cual explicaría los efectos antiedema significativos pero débiles de la furosemida (39).

#### *Efecto del sulfato de magnesio sobre los receptores NMDA en el cerebro*

El $MgSO_4$ es una sal usada en terapéutica humana desde

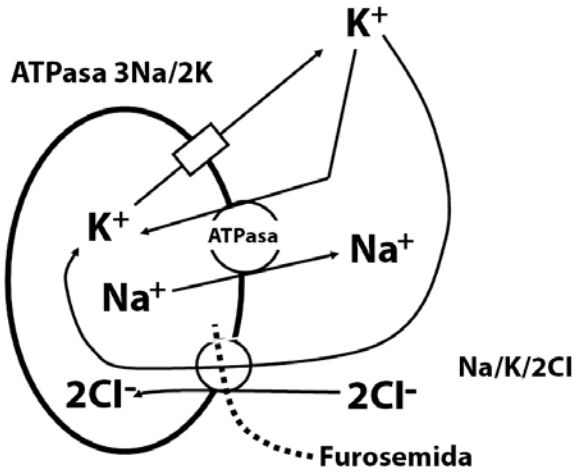



**Fig.4.** Mecanismo de acción de la furosemida en neuronas. La línea punteada indica inhibición.

hace décadas en casos de contracción prematura del útero grávido y especialmente en casos de convulsiones asociadas al embarazo (40).

El magnesio es capaz de ejercer una acción inhibidora sobre los receptores ionotrópicos NMDA reduciendo los influjos neuronales de calcio y sodio con lo cual se reduce igualmente la entrada de agua a las células evitando o deteniendo así el aumento de volumen celular y tisular propio del edema cerebral (Fig. 5), sin embargo, este efecto ocurre en membranas neuronales normales, no despolarizadas dado el efecto inhibidor

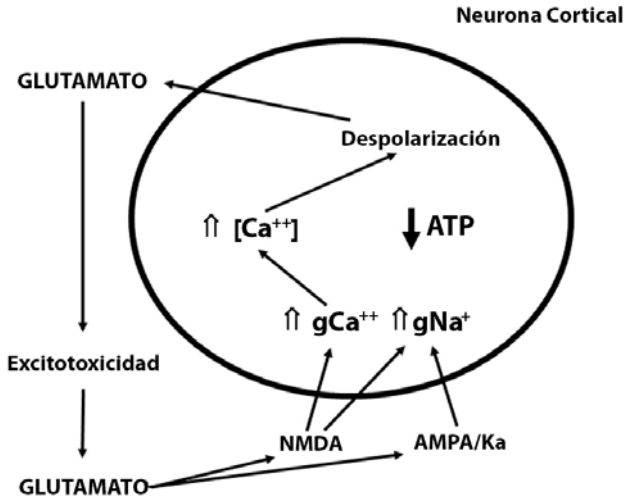



**Fig.5.** Proceso de excitotoxicidad del glutamato en el tejido cerebral.

del magnesio sobre el canal NMDA (40,46,47), siendo el magnesio un atenuador de la liberación basal (no isquémica) de glutamato (48).

El método impedanciométrico evidenció además la existencia de dos fases de lesión isquémica cerebral, la primera caracterizada por la liberación de glutamato de manera calcio dependiente y la segunda fase en la que predominan las corrientes aniónicas activadas por el aumento de volumen celular (40,49). De esta forma el magnesio podría tener una acción beneficiosa

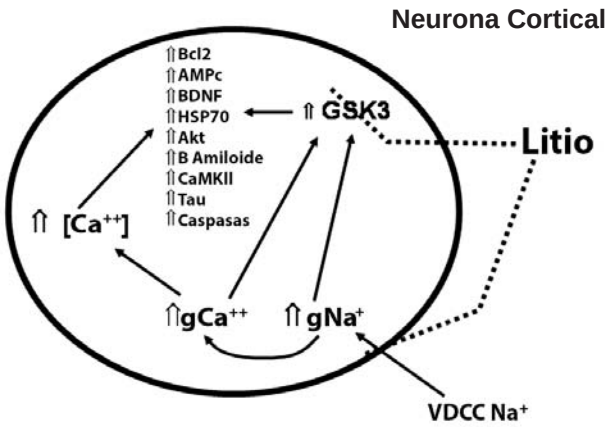
sobre las neuronas localizadas en el área de penumbra y perilesional donde es menor la despolarización (50). Sin embargo, el magnesio induce hiperglicemia (51) lo cual en condiciones isquémicas cerebrales tiene efectos deletéreos por el incremento del lactato y radicales libres que genera (52).

### *Efecto del litio sobre el edema cerebral*

El litio y sus sales han sido usados desde hace muchas décadas en el tratamiento de pacientes con cuadros depresivos. Los resultados de las pruebas impedanciométricas sugieren fuertemente que el litio a dosis clínicas muestra un intenso efecto antiedema cerebral durante la isquemia. Los mecanismos de acción del litio para el logro de este efecto no están claros, sin embargo se ha propuesto la reducción de la concentración intracelular de sodio (53), cambios focales de osmolaridad tisular (54). La gran resolución temporal del método impedanciométrico detecta dos fases durante la isquemia cerebral, la primera (aproximadamente 10 minutos) es expresión de la disrupción del gradiente iónico transmembrana debido a la detención de las bombas iónicas (Na,K-ATPASA principalmente) por agotamiento del ATP y el incremento intracelular de sodio, calcio, cloro y agua (54,55,56,57).

El efecto antiedema cerebral del litio fue mas intenso durante esta primera fase de la isquemia (55) y podría deberse a un efecto estimulante de las ATPasas (58,59) o menos probablemente por incremento de su número en la membrana plasmática (60) sin incrementar el ATP (32), esto debido al corto tiempo disponible para la necesaria expresión genética. En este mismo sentido, el litio normaliza la elevada concentración intracelular de sodio en células tratadas con ouabaina, el inhibidor de la Na,K-ATPasa (53), y además el litio inhibe selectivamente la entrada de sodio y calcio a las células (Fig.6), así como la liberación de catecolaminas de forma independiente a su conocida acción inhibidora de la enzima glicógeno sintetaza kinasa 3 (GSK-3) (61). Durante la segunda fase del proceso isquémico se produce la masiva liberación sináptica de glutamato, la activación de los receptores NMDA completando el proceso de excitotoxicidad (54,57) al cual se añaden otros mecanismos como la activación de intercambiadores de sodio y calcio, así como la activación de canales iónicos no selectivos sensibles al pH y activados por el incremento de volumen celular y de cascadas de señalización intracelular con interacción cruzada (54,56,62).

El litio además es capaz de reducir la sensibilidad de los receptores neuronales ligados a la señal intracelular del inositol-3-fosfato (IP3) (63), de igual forma reduce las concentraciones intracelulares de AMPc y el GMPc, la actividad excitatoria del glutamato (60) al inhibir la fosforilación del receptor NMDA (64), aumentando la actividad de la Akt (65), la respuesta al AMPc de la proteína de enlace (CREB), las cinasas c-Jun-N-terminal (JNK) y p38 (66), rescata la vía enzimática Wnt




(67) y atenúa la interacción de los componentes Pyk2 y PSD-95 con el receptor NMDA (68) lo que finalmente resulta en una reducción en la expresión del receptor NMDA (69). La vía de inhibición de la GSK3 debida al litio requiere mas de 24 horas de tratamiento (60) por lo que en los cuadros agudos la contribución de esta vía enzimática se ve muy reducida (55).

### *Efecto de la lidocaína sobre el edema cerebral*

La lidocaína usada desde hace muchos años en clínica, es un anestésico local que por la estructura tridimensional de su molécula es capaz de acoplarse a la porción extracelular del canal de sodio activado por voltaje inhibiendo su función. El uso de la lidocaína no se limita a la cirugía, se usa ampliamente como droga antiarrítmica cardiaca y ocasionalmente como anticonvulsivo.

La infusión de lidocaína en condiciones de normoxia cerebral no modifica la impedancia lo que confirma que los canales de sodio dependientes de voltaje no participan en la generación del potencial de reposo ni en las modificaciones del volumen celular, sin embargo, la lidocaína muestra un intenso efecto antiedema cerebral durante los primeros 8 minutos de la isquemia (70) lo cual probablemente se deba al bloqueo secuencial de los canales voltaje dependientes de sodio y potasio (71,72,73) con lo que se reduce el influjo celular de sodio y la despolarización (Fig.7), estos dos eventos

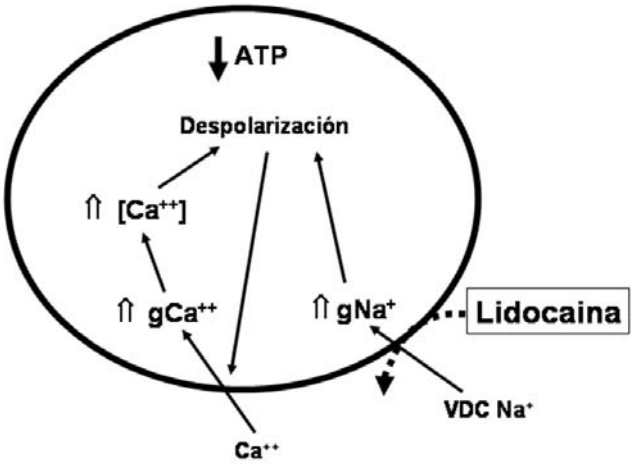



**Fig.7.** Mecanismo de acción de la lidocaína en neuronas. La línea punteada indica inhibición.

reducen adicionalmente la activación de los canales de calcio voltaje dependientes, el influjo de calcio a las células y la concentración intracelular de calcio (70,74), se reduce la actividad de la Na,Ca-ATPasa mitocondrial y el consumo de glucosa y oxígeno (62,74,75,76,77). La lidocaína es capaz de reducir la neurotransmisión excitatoria e incrementar la actividad inhibitoria lo cual reduce los efectos de la excitotoxicidad. Estos resultados han sido reproducidos tanto en estudios experimentales (76,78,79), neuropatológicos (75,80) y clínicos (81,82).

La activación de los canales NMDA, los cotransportadores sodio-calcio mitocondriales y la liberación sináptica masiva de glutamato (71,78,79,80) son procesos iniciales asociados a la formación del edema citotóxico (38,44) a lo cual se suma la activación de cascadas de señalización intracelular que finalmente provocan alteraciones de la expresión de genes de acción protectora (83).

El fallo de las bombas iónicas genera la depolarización neuronal y la activación de los canales de sodio y calcio voltaje dependientes los cuales al estar presentes en las sinapsis producen la liberación masiva de glutamato, proceso conocido como excitotoxicidad (54,56,57) el cual se caracteriza por generar altas frecuencias de descarga neuronal y agotamiento del remanente celular de ATP. En estas circunstancias la lidocaína muestra alta afinidad por los canales de sodio voltaje dependientes (84).

Es muy probable que existan múltiples y complejos mecanismos adicionales de desequilibrio hidroelectrolítico celular durante el edema cerebral tales como la participación de canales iónicos sensibles a ácido, canales regulados por volumen celular, canales ionotrópicos no selectivos, canales activados por potenciales generadores, hemicanales, mecanismos de activación intracelular, regulación hacia arriba o hacia abajo de diversas vias enzimáticas y comunicaciones cruzadas entre cascadas de señalización intracelular (54,56,62). Este complejo y escalonado proceso de desarrollo del edema cerebral se inicia con el edema citotóxico glial seguido por el desarrollo del edema neuronal no así por el edema vasogénico por cuanto no existe la reperfusión (54,57). La ausencia de reperfusión y el corto tiempo de monitoreo de los modelos experimentales impedanciométricos probablemente excluyen la observación de la capacidad de la lidocaína de acelerar la recuperación del contenido de fosfato de alta energía cerebral y de reducir el número de neuronas cerebrales isquémicas tal como ha sido reportado en modelos de reperfusión cerebral (75,76,80).

### *Efectividad relativa antiedema cerebral de los nuevos fármacos propuestos*

En la Figura 7 se presentan las potencias antiedema cerebral relativas de la furosemida, sulfato de magnesio, litio y lidocaína que han sido publicadas hasta la fecha con el método impedanciométrico (39,40,55,70) en el modelo experimental animal de isquemia cerebral global inducida por paro respiratorio. El análisis estadístico no paramétrico de Mann-Whitney revela que la administración de litio o lidocaína fue capaz de reducir el edema cerebral en cerca del 30% ($P<0,01$) sin diferenciarse entre sí. Por su parte la furosemida (en animales nefrectomizados para excluir su efecto diurético) logró reducir solo un 4% el edema cerebral, siendo el magnesio similar a los controles sin medicación.

A pesar de lo ya conocido sobre el edema cerebral, aún se requieren intensas investigaciones de carácter multidisciplinario para tratar de reducir su impacto y secuelas.

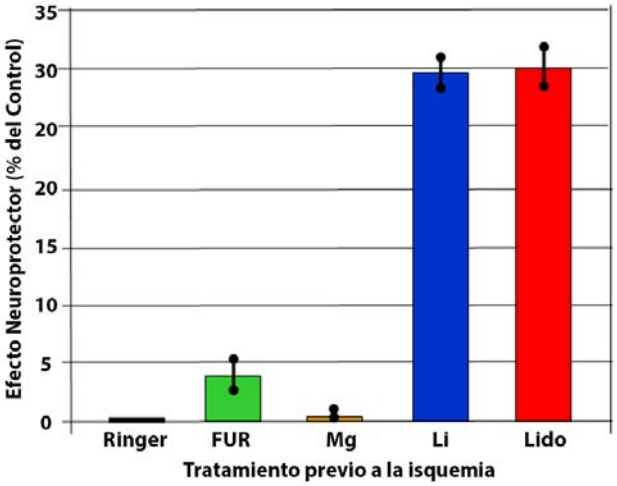



**Fig.7.** Acción neuroprotectora en isquemia cerebral global de la administración intravenosa previa (20 minutos) a la isquemia de Furosemida (FUR) 40mg.Kg$^{-1}$, Sulfato de Magnesio (Mg) 1 mmol.Kg$^{-1}$, Litio (Li) 10 mg.Kg$^{-1}$ o Lidocaína (Lido) 1,5 mg.Kg$^{-1}$ en ratas.

## AGRADECIMIENTO

El autor expresa su agradecimiento a la Dirección de Investigación y Producción Intelectual de la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad de Carabobo por aportar los animales de experimentación para las investigaciones de nuestro laboratorio citadas en la presente revisión. Se agradece al Servicio Alemán de Intercambio Académico (DAAD) por aportar parte de la literatura utilizada en los trabajos de nuestro laboratorio. Se reconoce el excelente apoyo técnico y laboratorial de la Lic. María Pinto.

## CONFLICTO DE INTERÉS

El autor declara la inexistencia de conflictos de interés.

## BIOÉTICA

Los estudios reportados en la presente revisión cumplen con las normativas internacionales de Bioética contempladas por la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP) y la Ley de Protección de la Fauna Silvestre y en Cautiverio de la República Bolivariana de Venezuela.

**REFERENCIAS**


1. Anuario de Estadísticas Vitales (2010). Ministerio del Poder Popular para la Salud, República Bolivariana de Venezuela.

2. Choi DW, Rothman SM. The role of glutamate neurotoxicity in hypoxic ischemic neuronal death. Annu Rev Neurosci. 1990;13:171-82.

3. McGrail KM, Phillips JM, Sweadner KJ. Inmunofluorescent localization of three Na,K-ATPase isozymes in the rat central nervous system: both neurons and glia can express more than one Na,K-ATPase, J Neurosci. 1991;11:381-391.

4. Jørgensen PL. Structure, function and regulation of Na,K-ATPase in the kidney. Kidney Interntl. 1986; 29:10-20.

5. Doucet A. Function and control of Na-K-ATPase in single nephron segments of the mammalian kidney. Kidney Intern. 1988;34: 749-760.

6. Senatorov VV, Stys PK, Hu B. Regulation of $Na^+$, $K^+$-ATPase by persistent sodium accumulation in adult rat thalamic neurones, J Physiol. 2000;525:343-353.

7. Li K-C, Zhang F-X, Li C-L, Wang F, Yu M-Y, Zhong Y-Q, Zhang K-H, Lu Y-J, Wang Q, Ma X-L, Yao J-R, Wang J-Y, Lin L-B, Han M, Zhang Y-Q, Kuner R, Xiao H-S, Bao L, Gao X, Zhang X. Follistatin-like 1 Suppresses Sensory Afferent Transmission by Activating Na+,K+-ATPase. Neuron 2011; 69: 974-987.

8. Czaplinski M, Abad C, Eblen-Zajjur A. Normal expression and Inflammation-induced changes of Na and Na/K ATPase activity in spinal dorsal horn of the rat. Neurosci. Letters. 2005;374(2):147-51.

9. Del Giaccio A, Eblen-Zajjur A. Medicamentos cardiovasculares en la nocicepción mecánica humana: digoxina, amlodipina, propranolol, pindolol y atenolol. Invest Clín. 2010; 51:77-86.

10. Castellanos J, Eblen-Zajjur A. Digoxine reduces thermal pain threshold and neuromuscular coordination in rats. Arch Venez Farmacol Terap. 2013, En prensa.

11. Marın R, Proverbio T, Proverbio F. Inside-out basolateral plasma membrane vesicles from rat kidney proximal tubular cells. Biochim Biophys Acta. 1986;858:195–201.

12. Proverbio F, Proverbio T, Marın R. Na+-ATPase is a different entity from the ($Na^+$,$K^+$)-ATPase in rat kidney basolateral plasma membranes. Biochim Biophys Acta. 1986;858: 202–205.

13. Del Castillo JR, Marín R, Proverbio T, Proverbio F. Partial characterization of the ouabain-insensitive, Na+-stimulated ATPase activity of kidney basal-lateral plasma membranes. Biochim Biophys Acta 1982:692:61-68

14. Moretti R, Martin M, Proverbio T, Proverbio F, Marin R. Ouabain-insensitive, Na-ATPase activity in homogenates from different animal tissues. Comp Biochem Physiol B 1991;98:623-626.

15. Kocsis I, Vasarhelyi B, Hininger E, Ver A, Tulassay T. Expression and activity of the $Ca2^+$-ATPase enzyme in human neonatal erythrocytes. Biol Neonate 2001;80:215-218.

16. Volk C, Albert T, Kempski OS. A Proton-translocating $H^+$-ATPase is involved in C6 glial pH regulation. Biochim Biophys Acta 1998;1372:28-36.

17. Miura K, Miyazawa S, Furuta S, Mitsushita J, Kamijo K, Ishida H, Miki T, Suzukawa K, Resau J, Copeland TD, Kamata T. The Sos1-Rac1 signaling: possible involvement of a vacuolar H+-ATPase E subunit, J Biol Chem. 2001;276: 46276-46283.

18. Jahr CE, Jessell TM. ATP excites a subpopulation of rat dorsal horn neurones. Nature 1983;304:730-733.

19. Di Campo V, Henríquez LM, Proverbio T, Marín R, Proverbio F. Effect of a high $Na^+$ diet on cell volume and $Na^+$-stimulated ATPase activities of rat kidney membranes, FEBS Letters. 1990;274:96-98.

20. Lees GJ. Inhibition of sodium-potassium-ATPase: a potentially ubiquitous mechanism contributing to central nervous system neuropathology, Brain Res Rev. 1991;16:283-300.

21. Dyck C, Omelchenko A, Elias CL, Quednau BD, Philipson KD, Hnatowich M, Hryshko LV. Ionic regulatory properties of brain and kidney splice variants of the NCX1 $Na^+$–$Ca2^+$ exchanger, J Gen Physiol. 1999;114:701-711.

22. Agrawal SK, Fehlings MG. Mechanisms of secondary injury to spinal cord axons in vitro: role of $Na^+$, $Na^+$-$K^+$-ATPase, the $Na^+$–$H^+$ exchanger, and the $Na^+$–$Ca2^+$ exchanger. J Neurosci. 1996;16:545–552.

23. Plesner L, Plesner IW. Distinction between the intermediates in $Na^+$-ATPase and $Na^+$,$K^+$-ATPase reactions. I. Exchange and hydrolysis kinetics at millimolar nucleotide concentrations. Biochim Biophys Acta 1988;937:51-62.

24. Whikehart DR, Montgomery B, Hafer LM. Sodium and potassium saturation kinetics of $Na^+K^+$-ATPase in plasma membranes from corneal endothelium: fresh tissue vs. tissue culture. Curr Eye Res. 1987;6:709-717.

25. Takaya J, Lasker N, Bamforth R, Gutkin M, Byrd LH, Aviv A. Kinetics of $Ca2^+$-ATPase activation in platelet membranes of essential hypertensives and normotensives, Am J Physiol. 1990;258:C988-C994.

26. Andrew RD, MacVicar BA. Imaging cell volume changes and neuronal excitation in the hippocampal slice, Neurosci. 1994;62:371-383.

27. Gimaizumi M, Oguma Y, Kawatani M. Optical imaging of the spontaneous neuronal activities in the male rat major pelvic ganglion following denervation of the pelvic nerve. Neurosci Lett. 1998;258:159-162.

28. Rozzo A, Ballerini L, Abbate G, Nistri A. Experimental and modeling studies of novel bursts induced by blocking $Na^+$ pump and synaptic inhibition in the rat spinal cord. J Neurophysiol. 2002;88:676-691.

29. González S, Grillo C, De Nicola AG, Piroli G, Angulo J, McEwen BS, De Nicola AF. Dexamethasone increases adrenalectomydepressed $Na^+$,$K^+$-ATPase mRNA and ouabain binding in spinal cord ventral horn. J Neurochem. 1994;63:962-1970.

30. Li S, Stys PK. $Na^+$-$K^+$-ATPase inhibition and depolarization induce glutamate release via reverse Na+-dependent transport in spinal cord white matter. Neuroscience. 2001;107:675-683.

31. Rosen AS, Morris ME. Depolarizing effects of anoxia on pyramidal cells of rat neocortex, Neurosci Lett. 1991;124: 169-173.

32. Lin T-N, He YY, Wu G, Khan M, Hsu Ch Y. Effect of Brain Edema on Infarct Volume in a Focal Cerebral Ischemia Model in Rats. Stroke 1993;24:117-121.

33. Marmarou A, Tanaka K, Shulman K. An improved gravimetric measure of cerebral edema. J Neurosurg. 1982; 56: 246-253

34. Fatouros PP, Marmarou A.Use of magnetic resonance imaging for in vivo measurements of water content in human brain: method and normal values. J Neurosurg 1999; 90:109-115

35. Sharma HS. Methods to produce hyperthermia-induced brain dysfunction, In Neurobiology of hyperthermia. HS Sharma (Ed.). Prog. Brain Res 2007;162:173-200.

36. Malpica O, Eblen-Zajjur A. Autorradiografía de las áreas de ruptura de la barrera hematoencefálica en la rata mediante el uso de Pertecnetato (99mTco4- ) como radiotrazador. Rev. Neurol. 2001;33:7-16.

37. Itkis M, Ghajar J, Hariri R. The Square-wave approach to impedance measurement of brain tissue water dynamics. J Neurosci Methods 1995; 59:237-244.

38. Demirci M, Ayata C, Dalkara T, Erdemli G, Onur R. Monitoring cellular edema at single-neuron level by electrical resistance measurements. J Neurosci Methods 1997; 72: 175-81.

39. Oria de Suárez C, Eblen-Zajjur A. Efectos extrarrenales de la furosemida en el tejido cerebral normal e isquémico de la rata. Rev. Neurol. 2001;32:414-416.

40. Chacón A, Lisott E, Eblen-Zajjur A. Magnesium sulfate reduces cell volume in physiological conditions but not in the cytotoxic eadema during global brain ischemia. Brain Injury, 2006; 20:1087-91.

41. Jackson E. Diuretics. In Hardman J, Lombird L, Molinoff P, Ruddon R, Goodman A, eds. Goodman & Gilman's: The pharmacological basis of therapeutics. 9 ed. New York: McGraw-Hill; 1996. p. 685-713.

42. Hochman DW, Scott B, Owens JWM, Schartzkroin PA. Dissociation of synchronization and excitability in furosemide blockade of epileptiform activity. Science 1995; 270: 99-101

43. Sinha SR, Saggau P. Effects of furosemide on normal and epileptiform evoked activitiy in area CA1 of guinea pig hippocampal slice. Abst Soc Neurosci 1997; 23: 2425.

44. Farooqui A, Haun S, Horrocks L. Ischemia and hipoxia. In Siegel, ed. Basic neurochemistry: molecular, cellular and medical aspects. 5 ed. New York; McGraw-Hill 1994. p. 871-2.

45. Kato H. Inflammatory markers in stroke. In PL Wood, ed. Neuroinflammation: Mechanisms and management. New Jersey: Humana Press; 1998

46. Harrison NL, Simmonds MA. Quantitative studies on some antagonists of N-methyl D-aspartate in slices of rat cerebral cortex. British J Pharmacol. 1985; 84: 381-391.

47. Marinov MB, Harbaugh KS, Hoopes PJ et al. Neuroprotective effects of preischemia intraarterial magnesium sulfate in reversible focal cerebral ischemia. J Neurosurg, 1996;85: 117-124.

48. Lin JY, Chung SY, Lin MC et al. Effects of magnesium sulfate on energy metabolites and glutamate in the cortex during focal cerebral ischemia and reperfusion in the gerbil monitored by a dual-probe microdialysis technique. Life Sci, 2002;71: 803-811.

49. Nelson RM, Lambert DG, Richard GA et al. Pharmacology of ischemia-induced glutamate efflux from rat cerebral cortex in vitro. Brain Res, 2003;964:1-8.

50. Kinoshita Y, Ueyama T, Senba E et al. Expression of c-fos, heat shock protein 70, neurotrophins, and cyclooxygenase-2 mRNA in response to focal cerebral ischemia/ reperfusion in rats and their modification by magnesium sulfate. J Neurotrauma. 2001;18: 435-445.

51. Auer RN. Non-pharmacologic (physiologic) neuroprotection in the treatment of brain ischemia. Ann NY Acad Sci. 2001; 939: 271-282.

52. Zivin JA, Choi DW. Stroke therapy. Sci Am, 1991;265: 56-63.

53. Huang X, Lei Z, El-Mallakh RS. Lithium normalizes elevated intracellular sodium. Bipolar Disord, 2007;9: 298-300.

54. Kahle KT, Simard JM, Staley KJ, Nahed BV, Jones PS, Sun D. Molecular mechanisms of ischemic cerebral edema: role of electroneutral ion transport. Physiology. 2009; 24:257-265.

55. Wix-Ramos R, Eblen-Zajjur, A. Time course of acute neuroprotective effects of lithium carbonate evaluated by brain impedanciometry in the global ischemia model, Can J. Physiol. Pharmacol. 2011a; 89:1–6.

56. Martínez-Sánchez M, Striggow F, Schröder UH,

Kahlert S, Reymann KG, Reiser G. Na(+) and Ca(2+) homeostasis pathways, cell death and protection after oxygen-glucose-deprivation in organotypic hippocampal slice cultures. Neuroscience. 2004; 128:729-740.

57. Simard JM, Kent TA, Chen M, Tarasov KV, Gerzanich V. Brain oedema in focal ischaemia: molecular pathophysiology and theoretical implications. Lancet Neurol. 2007; 6:258–268.

58. Wood AJ, Elphick M, Grahame-Smith DG. Effect of lithium and of other drugs used in the treatment of manic illness on the cation-transporting properties of $Na^{+}$,$K^{+}$-ATPase in mouse brain synaptosomes. J Neurochem. 1989a;52: 1042–1049.

59. Wood AJ, Viswalingam A, Glue P, Aronson JK, Grahame-Smith DG. Measurement of cation transport in vivo in healthy volunteers after the oral administration of lithium carbonate. Clin Sci. (Lond). 1989b;76: 397-402.

60. Young W. Review of Lithium Effects on Brain and Blood. Cell Transplantation. 2009;18: 951–975.

61. Yanagita T, Maruta T, Uezono Y, Satoh S, Yoshikawa N, Nemoto T, Kobayashi H, Wada A. Lithium inhibits function of voltage-dependent sodium channels and catecholamine secretion independent of glycogen synthase kinase-3 in adrenal chromaffin cells. Neuropharmacology. 2007;53: 881-889.

62. Besancon E, Guo S, Lok J, Tymianski M, Lo EH. Beyond NMDA and AMPA glutamate receptors: emerging mechanisms for ionic imbalance and cell death in stroke. Trend Pharmacol Sci. 2008;29: 268-275.

63. Yoshida S, Kirino T, Tamura A, Basugi N, Sano K. Li ion does not protect brain against transient ischemia in gerbils. Stroke. 1991;22: 84-89.

64. Chuang DM. The antiapoptotic actions of mood stabilizers: molecular mechanisms and therapeutic potentials. Ann NY Acad Sci. 2005;1053: 195-204.

65. Chalecka-Franaszek E, Chuang DM. Li activates the serine/threonine kinase Akt-1 and suppresses glutamate-induced inhibition of Akt-1 activity in neurons. Proc Natl Acad Sci USA. 1999;96: 8745-8750.

66. Chuang DM, Chen RW, Chalecka-Franaszek E, Ren M, Hashimoto R, Senatorov V, et al. Neuroprotective effects of lithium in cultured cells and animal models of diseases. Bipolar Disord. 2002;4: 129-136.

67. Cappuccio I, Calderone A, Busceti CL, Biagioni F, Pontarelli F, Bruno V, Storto M, Terstappen GT, Gaviraghi G, Fornai F, Battaglia G, Melchiorri D, Zukin RS, Nicoletti F, Caricasole A. Induction of Dickkopf-1, a negative modulator of the Wnt pathway, is required for the development of ischemic neuronal death. J Neurosci. 2005;25: 2647-2657.

68. Ma J, Zhang GY, Liu Y, Yan JZ, Hao ZB. Li suppressed Tyr-402 phosphorylation of proline-rich tyrosine kinase (Pyk2) and interactions of Pyk2 and PSD-95 with NR2A in rat hippocampus following cerebral ischemia. Neurosci Res. 2004;49: 357-362.

69. Ma J, Zhang GY. Li reduced N-methyl-D-aspartate receptor subunit 2A tyrosine phosphorylation and its interactions with Src and Fyn mediated by PSD-95 in rat hippocampus following cerebral ischemia. Neurosci Lett. 2003;348: 185-189.

70. Wix-Ramos R, Eblen-Zajjur, A. Time Course of Acute Neuroprotective Effects of Lidocaine Evaluated by Brain Impedanciometry in the Global Ischemia Model. Pharmacology, 2011b; 88: 316-321.

71. LoPachin RM. Gaughan CL, Lehning EJ, Weber ML, Taylor CP. Effect of ion channel blockade on the distribution of Na, K, Ca and others elements in oxygen-glucose deprived CA1 hippocampal neurons. Neuroscience. 2001; 103:971-983.

72. Astrup J, Sorensen PM, Sorensen HR. Inhibition of cerebral oxygen glucose consumption in the dog by hypothermic, pentobarbital and lidocaine. Anesthsiology. 1981; 55:263-268.

73. Astrup J, Sorensen HR. Inhibition of cerebral metabolism by lidocaine. Eur Neurol. 1981; 20:221-224.

74. Zhang Y, Lipton P. Cytosolic $Ca2^{+}$ changes during in vitro ischemia in rat hippocampal slices: major roles for glutamate and $Na^{+}$ dependent $Ca2^{+}$ release from mitochondria. Neurosci 1999; 19:3307-3315.

75. Wang D, Wu X, Zhong Y, Zhou Y, Shan G, Hu X, Li J, Liu Y, Qin X, Xia Z. Effect of lidocaine on improving cerebral protection provided by retrograde cerebral perfusion: a neuropathologic study. J Cardiothorac Vasc Anesth. 1999a; 13:176-180.

76. Wang D, Wu X, Zhou Y, Shan G, Hu X, Li J, Liu Y, Qin X, Wang G, Xia Z. Lidocaine improving the cerebral protection by retrograde cerebral perfusion. Chin Med J (Engl). 1998; 111:885-890.

77. Hall R, Murdoch J. Brain protection: physiological and pharmacological considerations. Part II: The pharmacology of brain protection. Can J Anaesth. 1990; 37:762-777.

78. Terada H, Ohta S, Nishikawa T, Mizunuma T, Iwasaki Y, Masaki Y. The effect of intravenous or Subarachnoid lidocaine on glutamate accumulation during transient forebrain ischemia in rats. Anesth Analg 1999; 89:957-961.

79. Lantos J, Roth E, Temes G. Effects of lidocaine on cerebral lipid peroxidation and neutrophil activation following complete compression ischemia. Arch Int Pharmacodyn Ther. 1996; 331:179-188.

80. Fujitani T, Naoto Adachi N, Miyazaki H, Liu K, Nakamura Y, Kataoka K, Arai T. Lidocaine protects hippocampal neurons against ischemic damage by preventing increase of extracellular excitatory amino acids: a microdialysis study in Mongolian gerbils. Neurosci Lett. 1994; 179:91-94.

81. Canavero S, Bonicalzi V, Narcisi P. Safety of magnesium-lidocaine combination for severe head injury: the Turin lidomag pilot study. Surg Neurol. 2003; 60:165-169.

82. Mathew JP, Mackensen GB, Phillips-Bute B, Grocott HP, Glower DD, Laskowitz DT, Blumenthal JA, Newman MF. Neurologic Outcome Research Group (NORG) of the Duke Heart Center. Randomized, double-blinded, placebo controlled study of neuroprotection with lidocaine in cardiac surgery. Stroke. 2009; 40:880-887.

83. Koerner IP, Brambrink AM. Brain protection by anesthetic agents. Curr Opin Anaesthesiol. 2006; 19:481-486.

84. Fozzard HA, Lee PJ, Lipkind GM. Mechanism of Local Anesthetic Drug Action on Voltage-Gated Sodium Channels. Curr Pharmaceutical Design. 2005; 11:2671-2686.

Avances en Ciencias de la Salud 2(2):53 - 55, Diciembre 2012-Mayo 2013
ISSN 2244 - 8098

## INSTRUCCIONES A LOS AUTORES

**Tipos de publicaciones:**

Artículo de Investigación: Es aquel que presenta un estudio inédito, completo y definido con aplicación estricta del método científico.

Caso Clínico: Es aquel que describe patologías nuevas, poco frecuentes o de difícil diagnóstico o tratamiento.

Revisión Bibliográfica: Es la técnica que se utiliza para tratar un tema de interés general mediante una revisión actualizada de la bibliografía existente.

**Instrucciones para los autores:**

**1.** Realizar una consignación en físico del trabajo original, contentivo de una versión impresa y una versión en Compact Disk (CD). La dirección de correspondencia es:

Revista Avances en Ciencias de la Salud

Universidad de Carabobo. Facultad Ciencias de la Salud.

Dirección de Investigación y Producción Intelectual

Área Básica. Al frente de la Escuela de Ingeniería Química

Naguanagua. Valencia. Estado Carabobo. Venezuela

Cada trabajo debe ir acompañado de una carta de presentación y de solicitud de publicación suscrita por el o los autor(es) interesado(s), en donde se hará constar que ha(n) leído el manuscrito y acepta(n) su contenido. Además, deberá manifestar su acuerdo en la cesión de los derechos de publicación del trabajo correspondiente a la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad de Carabobo, una vez que el mismo sea aceptado para ser incluido en los volúmenes de la Revista Avances en Ciencias de la Salud.

En la primera página deberá indicar: Título completo del trabajo, Título corto, Nombres completos de todos los autores, Dirección de la(s) Institución(es) donde se realizó el trabajo, indicando con números consecutivos las correspondientes a los diferentes autores. Deberá indicar el Autor de correspondencia del artículo, indicando su número de correo y teléfono de contacto.

La impresión original del trabajo debe realizarse en papel tamaño carta, a 1.5 líneas, márgenes superior, inferior y derecho de 2,5 cm. y margen izquierdo de 3 cm. El Compact Disk (CD) debe tener grabado el contenido del trabajo en el programa “Microsoft Word” de las últimas versiones. Este CD deberá estar debidamente rotulado indicando nombre del trabajo y autor de correspondencia, así como deberá incluir los archivos fuente o de origen de los gráficos y figuras utilizados en el manuscrito.

Alternativamente se puede consignar el trabajo bajo la modalidad digital a la siguiente dirección electrónica: avances.ciencias.salud@gmail.com, anexando en forma individual el contenido del texto en archivo bajo el formato Word. Las Tablas y figuras deben enviarse en archivos individuales debidamente identificados. También deberá incluir en archivos individuales la carta de presentación del trabajo con las firmas de todos los autores, así como la página de identificación de orden de autores, filiación institucional y autor de correspondencia con sus datos de contacto (correo, teléfono) previamente identificados en este punto.

**2.** La extensión para los distintos tipos de trabajo será:

Artículo de Investigación: entre 15 y 25 páginas, incluyendo tablas, figuras y referencias bibliográficas.

Caso Clínico: entre 10 y 20 páginas, incluyendo tablas, referencias y figuras.

Revisión Bibliográfica: entre 15 y 25 páginas, incluyendo tablas, referencias bibliográficas y figuras (si aplica).

**3.** El orden y la estructura a seguir en el trabajo será el siguiente: Titulo en español, Resumen en español, Palabras claves en español, Título en inglés, Resumen en inglés (Abstract), Palabras claves en inglés, Introducción, Materiales y Métodos, Resultados, Discusión, Conclusiones (opcional), Agradecimientos (opcional) y Referencias bibliográficas, siempre y cuando la naturaleza del trabajo lo permita. Los autores que así lo deseen, podrán incluir en una misma sección Resultados y Discusión.

**4.** El Resumen del trabajo debe presentarse en el idioma español y en el inglés, incluyendo el titulo, con una extensión máxima de 250 palabras. Deben incluirse de tres a cinco palabras claves en los idiomas correspondientes.

**5.** En cuanto a las diferentes secciones del trabajo la numeración de divisiones debe colocarse completamente en números arábigos y en sucesión continua, utilizando un punto para separar los puntos de división. Ejemplo 1., 1.1, 1.2.2., 2.1, 2.2.

**6.** El significado de terminología (palabras claves), símbolos y abreviaturas poco usuales, debe ser incluido en un glosario. Para los nombres de drogas, debe emplearse su denominación genérica o química correctamente escrita y, caso de que las mismas se utilicen por primera vez en el texto, debe mostrarse entre paréntesis el nombre comercial.

**7.** Las tablas deben presentarse impresas a doble espacio y deben estar ubicadas dentro del texto, con títulos breves, numeradas consecutivamente en números arábigos y que no dupliquen material del

texto o de las figuras con ubicación dentro del texto. Los encabezamientos de columnas deben ser cortos o abreviados y las mediciones bien identificadas. De ser necesarias aclaratorias, las mismas deben ser incluidas en notas al pie de la página correspondiente.

**8.** Las figuras insertas en el trabajo (fotografías no montadas, dibujos o microfotografías) deben ser consignadas en original y dos copias, con leyendas mecanografiadas a doble espacio en hojas separadas. Las mismas deben incluir en el reverso: el número de identificación, el nombre del primer autor y la ubicación que le corresponden dentro del texto, indicando con una x, el ángulo superior derecho real de la figura. Las figuras realizadas por el computador (gráficos, figuras, imágenes escaneadas, etc.) deberán consignarse en el archivo fuente original (en formato jpg, tif, power point, etc.).

**9.** Como estilo de citación, se recomienda el siguiente:

Para artículos: Apellido del primer autor, seguido de sus iniciales y del apellido e iniciales de los coautores. Titulo del trabajo: (solamente la primera letra en mayúscula). Nombre del Fondo Editorial: (abreviado según "Word List of Scientific Periodicals". Año. Volumen. Página inicial y final. Ejemplo: Tibblin. S. Koch, N. G. Jr. Central and peripheral circulatory responses to glucagon in hipovolemic gogs. Acts Chir. Stand. 1971. II. 137: 603¬611.

Para libros: Apellidos del autor o autores, seguido de sus iniciales. Año de la publicación. Título en negritas. Editorial. Ciudad. Páginas citadas. Ejemplo: PLO: Kroom, A.M. y Saccone, C. 1974. Biogenesis of mitochondria. Academic Press. New Cork. 165-169.

La bibliografía debe ser numerada por orden de aparición y las referencias en el texto se harán por dichos números. No se aceptarán las citas procedentes de "comunicaciones personales", "observaciones no publicadas" o "trabajos en prensa", las cuales solo podrán ser incluidas como notas al pie de página y acompañadas de la certificación correspondiente.

**10.** Para las citas con acceso a través de Internet, es decir, las citas de publicaciones en libros o revistas con edición en papel y que además permiten un acceso por Internet (se las reconoce porque están registradas usando ISSN y SSN):

Estas citas deberán respetar las modalidades señaladas en el ítem "13" que antecede, agregándose al final la frase: "también disponible en http://www...", es decir, la dirección electrónica donde se puede encontrar el articulo. Ejemplo: Remuzzi G, Schiappati A, Ruggenenti P. (2002) Nephopathy en patients with type 2 diabetes. New Engl J Med. 346: 1145-1151. También disponible en http://content.nejm.org/cgi/ content/ short/346/15/1 15.

Los autores deberán verificar que los artículos de esta naturaleza que citen, se encuentren disponibles online de manera permanente, ya que existen artículos que están disponibles online de forma temporal, por ejemplo, un artículo "early release'".

Para las citas de artículos incluidos en revistas online (se las reconoce porque están registradas usando sólo SSN): Debe darse la información completa respecto de sus autores, año, título del trabajo, nombre de la revista, volumen, número del artículo o página y la dirección electrónica que permite el acceso directo al artículo citado. Ejemplo: Zheng JH, Chen CT, Au JL and Wienntjes MG. Time and Concentration-Dependent Penetration of Doxorubicin in Prostate Tumors AAPS Pharm Sci 2001; 3 (2) article 15 (http:// www.phermsci.org/ scientificjournal/pharmsci/journal/01 15.html).

**11.** Para las citas de informes, estadísticas o comunicaciones de organismos reconocidos disponibles online: Debe suministrase la información sobre el titulo de la parte del informe a que se hace referencia; el mes y el año del informe; el organismo que lo produjo y la dirección electrónica que permita acceder, si es posible, directamente a la parte del informe. Ejemplo: Acción de prevención de la Violencia intrafamiliar 1995-1997 (Protocolo de investigación) Organización Panamericana de la Salud, Simposium 2001: Violencia de género, salud y derechos en América. Disponible en http://www.paho.org/Spanish/HDW/protocolorutacritica.pdf.

**12.** Para las citas de trabajos presentados en Foros, Seminarios o Congresos:

Si se trata de un trabajo presentando en una sesión, debe suministrarse la información completa: autores; título del trabajo; nombre del foro, seminario o congreso; lugar, mes y año de la reunión donde fue presentado y la dirección electrónica donde se lo puede encontrar. Ejemplo: Seroepidemiología de la enfermedad de Chagas en la comunidad Las Cuevas, Municipio Autónomo Libertador, Estado Carabobo. Marzo 2000. Cannova Dc, Arvelo Ld. Blanco SC, Boscarino GY, Simons MI (2201) Aso VAC, LI Convención Anual. San Cristóbal. http// www.asovac.org.ve/av main.cfm.

Si se trata de una opinión presentada ante un foro o sesión de discusión, se seguirán las instrucciones indicadas en el literal anterior, reemplazando el título del trabajo por el nombre del autor de la opinión. Esta opinión debe haber sido archivada por los organizadores y estar disponible a través de una dirección electrónica. Caso contrario, la misma será considerada como una "Comunicación personal" y por ende deberá ser colocada de la forma como se indica el literal "13" que antecede. Ejemplo: Rodríguez Campos. IE. Foro de Educación Continua en Cardiología. Federación

Argentina de Cardiología, 22/02/2001. http// www.fac.org.ar/search/mensa-je.php3?chagas-cvc+545

**13.** Todo trabajo premiado por Institución reconocida o Sociedad Científica será aceptado automáticamente para su publicación, siempre y cuando el mismo cumpla con los requisitos exigidos por el Fondo Editorial a los cuales se ha hecho referencia anteriormente. Caso en que se recomiende la publicación de trabajos de ascenso realizados por Personal Docente o de Investigación de la Universidad de Carabobo, la decisión de aceptarlos será potestad exclusiva del Comité Editorial.

**Consideraciones Éticas:**

Los estudios que incluyan investigaciones con seres humanos deben establecer, si los procedimientos utilizados fueron aprobados por un Comité de Bioética debidamente identificado y/o se solicitó el Consentimiento Informado de los participantes en la investigación según lo establecido en las normas del Código de Ética para la Vida (http://www.coordinv.ciens.ucv.ve/investigacion/coordinv/index/CONCIENCIA/codigoe.pdf) del Ministerio del Poder Popular para la Ciencia, Tecnología e Industrias Intermedias (República Bolivariana de Venezuela).

Aquellos estudios que contengan información relacionada con el uso de animales para experimentación, deben aclarar en la metodología que los estudios fueron realizados bajo condiciones apropiadas de cuidado y mantenimiento; los procedimientos deben estar acordes con las Normas para la utilización de animales en investigación del Código de Ética para la Vida antes mencionado y con la Guide for the Care and Use of Laboratory Animals (1996 y ediciones posteriores) of the Institute of Laboratory Animal Research, Commission on Life Sciences, National Research Council (http://grants.nih.gov/grants/olaw/Guide-for-the-care-and-use-of-Laboratory-animals.pdf

**Sistema de arbitraje:**

Todas las solicitudes de publicación serán verificadas por el Comité Editorial, quien establecerá si la publicación cumple con las instrucciones a los autores (extensión del trabajo, secciones del trabajo, consignación de resúmenes en español e inglés, características de los gráficos, tablas y figuras). Si reúnen las condiciones establecidas por la Revista, serán sometidos a evaluación por tres (3) árbitros expertos en el área correspondiente, quienes dispondrán de un lapso no mayor a 30 días hábiles para la consignación de la evaluación. El Comité Editorial garantiza la confidencialidad tanto de los autores como de los árbitros correspondientes. Una vez recibida la consignación de las evaluaciones, el Comité Editorial procederá a la revisión de los veredictos. En caso de que un trabajo sea aprobado por un mínimo de dos evaluadores, se procederá a la remisión del mismo al autor de correspondencia para la realización de las correspondientes modificaciones. En el caso de que un trabajo sea negado por un mínimo de dos evaluadores, no se considerará para la publicación en la Revista. Para agilizar el proceso tanto de arbitraje como de remisión de las observaciones a los autores, se utilizará preferiblemente la consignación del artículo por vía electrónica.

**Discrecionalidad y Exención de Responsabilidad de la Revista:**

La Revista Avances en Ciencias de la Salud de la Universidad de Carabobo se reserva el derecho de aceptar o rechazar los trabajos a él enviados para su publicación. Asimismo se reserva el derecho de ordenar se realicen a los mismos las correcciones editoriales que estime necesarias. De la misma forma no se hace responsable ni solidario con los juicios emitidos por los autores de los trabajos que en definitiva se autoricen publicar.

dinvfcs@uc.edu.ve - delima.anarita@gmail.com