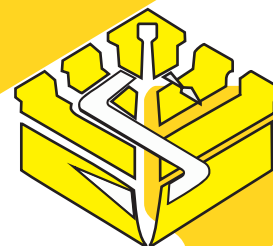




Universidad
de Carabobo

Salus



Facultad de Ciencias de la Salud

Revista de la Facultad de Ciencias de la Salud-Universidad de Carabobo

VOLUMEN 18 - Nº 1 - ABRIL 2014

I.S.S.N. 1316-7138 Depósito Legal: PP 97-0182

EDITORIAL

Las revistas científicas y su producción.

TÓPICOS DE ACTUALIDAD

La dignidad humana.

ARTÍCULOS

Evaluación de la amplificación del oncogén HER2 en pacientes con cáncer de mama a través de la técnica de hibridación in situ cromogénica (CISH).

Comparación de sistema de sellado de vasos y ligadura convencional en tiroidectomías.

Moléculas de adhesión endotelial (ICAM-1) e inhibidor del activador del plasminógeno (PAI-1).

Estilo de vida de un grupo de escolares obesos de Valencia.

Oculomicosis: una infección subestimada en Venezuela.

Política general de la revista e instrucciones para los autores

Normas para los árbitros

Índice Acumulado, Volumen 17, año 2013



ÍNDICE REVENCYT: RV5001

<http://servicio.cid.uc.edu.ve/fcs/>
<http://salus-online.fcs.uc.edu.ve/>

VALENCIA - VENEZUELA

UNIVERSIDAD DE CARABOBO AUTORIDADES RECTORALES



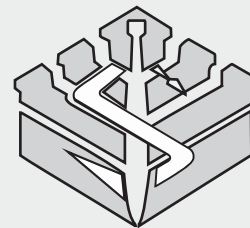
Universidad
de Carabobo

Rectora
Jessy Divo de Romero

Vicerrector Académico
Ulises Rojas

Vicerrector Administrativo
José Ángel Ferreira

Secretario
Pablo Aure



Facultad de Ciencias de la Salud

AUTORIDADES DE LA FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

Decano
José Corado

Comisionada 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 Nieves

**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 Tweekboom

Director de Postgrado Sede Aragua
José Sanchez

Directora BIOMED
Elizabeth Ferrer

Directora INVESNUT
María Concepción Páez

Directora BioMolP
Emilia Barrios

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

**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 Lanza

Directora de Extensión Sede Carabobo
Everilda Arteaga

**Directora de Extensión y Relaciones
Interinstitucionales Sede Carabobo**
Mercedes Rincones

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

**Coordinadora de Asuntos Profesorales
Sede Carabobo**
Milagro Espinosa

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

**Coordinadora de Administración
Sede Carabobo**
Gisella Bosco

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

Director TIC Sede Carabobo
Salvador Buccella

Director TIC Sede Aragua
Daniel Vivas

**Coordinador Docente Biblioteca Ciencias de la Vida
Sede Carabobo**
Rafael Green

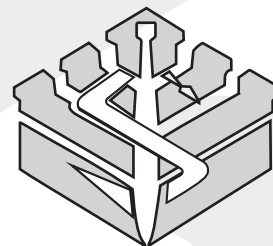
Coordinadora Biblioteca Sede Aragua
Mariela López

Secretaria Consejo de Facultad
Judith Bimanis



Universidad
de Carabobo

Salus



Facultad de Ciencias de la Salud

Institutos y Centros de Investigación de la Facultad de Ciencias de la Salud Universidad de Carabobo.

Instituto de Investigaciones Biomédicas (Biomed.UC)

Dirección: Facultad de Ciencias de la Salud, Núcleo Aragua. 2º Piso.

Teléfonos: (0243) 713685.

Directora: Flor Herrera

E-mail: biomed@telcel.net.ve

Líneas de Investigación:

Estudio del mecanismo de síntesis de proteínas.

Genética de poblaciones de los vectores Malaria y dengue. Bioquímica de ácidos nucleicos; purificación de ARNt a gran escala. Diagnóstico de parasitosis endémicas: Tripanosomiasis, leishmaniasis y oncocercosis. Diseño y optimización de procedimientos para la purificación de enzimas de interés industrial. Estudio de propiedades toxicológicas de productos naturales de interés farmacológico.

Instituto de Investigaciones en Nutrición (INVENUT)

Dirección: Hospital Ángel Larralde, Planta baja, Ala de Consultorios, Bárbula.

Teléfonos: (0241) 8672852 / 8669081

Coordinadora: María Páez

E-mail: ceinut@uc.edu.ve

Líneas de Investigación:

Nutrición de Embarazo. Hambre oculta-Micro Nutrientes. VIT A e Inhibidores de Absorción hierro. Grupos vulnerables/ alteraciones nutricionales.

Centro de Investigaciones Toxicológicas (CITUC)

Dirección: Calle 144 No RIO-211, La Ceiba. Valencia. Venezuela.

Teléfonos: (0241) 8247256 / Telefax: (0241) 8237530

Directora: Doris Nobrega

E-mail: cituc@intercable.net.ve

Página Web:

<http://www.uc.edu.ve/cituc/publico/index.htm>

Líneas de Investigación:

En el área toxicológica y relacionadas, como la salud ocupacional, estudiando los efectos que los agentes tóxicos laborales, ejercen sobre la salud de los trabajadores.

Centro de Estudios en Salud de los Trabajadores (CEST)

Dirección: Instituto de los Altos Estudios de Salud Pública

"Dr. Arnoldo Gabaldon", Av. Bermúdez Sur. Maracay.

Edo. Aragua.

Teléfonos: (0243) 2321001 / Fax: (0243) 2324566

Coordinadora: Aismara Borges Romero

E-mail: cest@telcel.net.ve

Líneas de Investigación:

Es un centro de investigaciones de la Universidad de Carabobo, dedicado al estudio de los problemas de salud de los trabajadores. Salud Ocupacional, Perfiles en salud, riesgo, condiciones de vida y condiciones de trabajo de trabajadores. Contaminación por plomo,

Análisis integral de puestos de trabajo en condiciones extremas de temperatura, Organización del trabajo y estrés, Efectos de plaguicidas inhibidores de colinesterasa, Prevalencia de arcadores serológicos del virus de la Hepatitis B, Capacidad física y factores de riesgo cardiovascular.

Centro de Procesamiento de Imágenes (CPI)

Dirección: Universidad de Carabobo. Facultad de Ingeniería. Av. Universidad. Bárbula. Estado Carabobo. Venezuela. Código Postal 2001.

Teléfonos: (0241) 675251 / Telefax: (0241) 675251

Coordinadora: Hixia Villegas

E-mail: hyxia@uc.edu.ve

Páginas Web: <http://cpi.ing.uc.edu.ve>

Líneas de Investigación:

Centro de Investigación de Visualizaciones Científicas, Telemedicina, Usabilidad de Software, Teleeducación y Bioingeniería.

Centro Nacional de Referencia de Flebotomos

Dirección: Facultad de Ciencias de la Salud, Núcleo Aragua. 2º piso.

Teléfonos: (0243) 713685

Coordinadora: Dora Piñero

Líneas de Investigación:

Estadística de Taxonomía, Morfología, Biología y Ecología de Vectores de Enfermedades Metaxénicas. Estudio sobre la Transmisión de la Leishmaniasis en la Zona centro-norte del País y en el Estado Táchira.

Centro de Investigación de Análisis Docente Asistencial del Núcleo Aragua. (CIADANA)

Dirección: Facultad de Ciencias de la Salud, Núcleo Aragua. Edificio, CIADANA

Coordinador: Olivar Castejón

Página Web: www.ciadana.fcs.uc.edu.ve

Líneas de Investigación:

Microscopía de luz y de barrido. Ultraestructura de placenta humana, Estudio de cristales en orina procedentes de mujeres embarazadas. Sangre periférica: estudio morfológico en casos de dengue. Estudio de la membrana basal con técnica de Von Kossa en vesícula molar. Histoquímica ultraestructural de carbohidratos en la placenta humana con el azul alcian.

Centro de Biología Molecular de Parásitos (BioMoIP)

Dirección: Facultad de Ciencias de la Salud, Bárbula, Naganagua.

Teléfonos: (0241) 8673342

Coordinadora General: Emilia Elena Barrios

E-mail: mnavarro@uc.edu.ve

Líneas de Investigación:

Enfermedades de Chagas Biología Molecular, Morfogénesis, Muta génesis Química, Fraccionamiento, BILHARZIA: Infección en caracoles, Ultra estructura.

Centro de Investigaciones Médicas y Biotecnológicas UC. (CIMBUC)

Dirección: Facultad de Ciencias de la Salud, Bárbula, Naganagua. Teléfono: (0241) 8666243

Coordinador General: Aldo Reigosa

Página Web: <http://www.cimbuc.fcs.uc.edu.ve>

Líneas de Investigación:

Cáncer de mamas (Imágenes y Marcadores), Cáncer de Piel, Osteoporosis, Metabolismo de Minerales, Calcio y Magnesio, Plantas Medicinales, Androgogía, Microscopía Electrónica, Estudio de Fosfolípidos, Hemolíticos in Vitro en células rojas humanas Control de Calidad de laboratorios, Desarrollos Biotecnológicos para aplicación en Bovinos (Vacunas).

Centro de Investigación de Litiasis Renal y Enfermedades Metabólicas (UNILIME).

Dirección Hospital Ángel Larralde

Teléfonos: (0241) 8677776 / Fax: (0241) 8432959

Coordinador: Pablo Pérez Rodríguez

E-mail: grieria@net-uno.net

Líneas de Investigación:

Enfermedades Oseas. Enfermedades Renales. Tratamientos y Estudio de Osteoporosis. Estudio y Tratamiento de la Menopausia

Centro de Investigaciones en Enfermedades Tropicales (CIET-UC)

Dirección: Adyacente al Hospital General de San Carlos Estado Cojedes.

Teléfonos: (0258) 433.7089 / 433.4021

Coordinadora: Lucrecia Contreras

E-mail: lecontreras@uc.edu.ve

Líneas de Investigación:

Leishmaniasis Tegumentaria y Visceral, aspecto clínico-diagnóstico y epidemiológico. Enfermedad de Chagas, aspecto clínico, inmunológico. Epidemiología y control. Parasitosis Intestinales. Clínica-Epidemiológica.

Centro de Investigaciones Ergológicas UC.

Dirección: Área de Estudios de Postgrado-UC, Urb. Trigo Norte, Sector Mañongo, Valencia.

Teléfonos: (0241) 8421215 - 8427665 / Fax: 8430949

Coordinador: Jesús Rodríguez Lastra

Página Web: <http://www.cieruc.fcs.uc.edu.ve>

Líneas de Investigación:

Patologías ocupacionales Respiratorias. Efectos del Trabajo sobre la salud cardiovascular del trabajador. Estudio ergonómico de los puestos de trabajo. Evaluación de las características fisiológicas y Antropométricas del trabajador venezolano. Contaminación por plomo. Estudio del ruido y sus efectos. Tiene la responsabilidad del Postgrado de Salud Ocupacional.

Centro de Investigación en Microbiología Ambiental (CIMA)

Dirección: Bárbula, Valencia.

Coordinador: Luis Medina

E-mail: imedina@uc.edu.ve

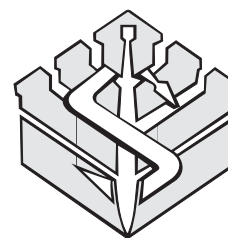
Líneas de Investigación:

Microbiología ambiental, sanitaria y de alimentos. Responsable de la Especialización en Microbiología de aguas.

Dirección: Revista *Salus*, Universidad de Carabobo, Facultad de Ciencias de la Salud, Bárbula, Área de Ciencias Básicas de Medicina Naganagua, Estado Carabobo, Venezuela.

E-mail: salus@uc.edu.ve

<http://servicio.cid.uc.edu.ve/fcs/> - <http://salus-online.fcs.uc.edu.ve/>



Presidente del Consejo Superior
José Corado

Editora
Marisol García de Yegüez

Co-Editor
Germán González

Asesor Técnico
Milagros Espinoza

Miembros
Amarilis Guerra
Harold Guevara
Yalitza Aular
Belén Salinas
Aldo Reigosa

Salus Online
Ricardo Montoreano

Asesores
Mercedes Márquez - Cruz M Aguilar - Wolfan Araque
María Jordán de Pelayo - Gladys Febres de Salas
Ricardo Montoreano - Julio González - Juan Ludert
Guillermo Wittembury - Michael Parkhouse
César Pérez Maldonado - Esmeralda Vizzi

Colaboradores
Jeannette Silva (Dpto. Idiomas UC)
Mayra Rebolledo (Webmaster)

Correctores de Redacción y Estilo
Jeannette Silva
Sioy Mora de Orta
Luis Díaz

Árbitros
Miembros del personal docente y de investigación de la Universidad de Carabobo y otras instituciones de educación superior.

Esta revista ha sido financiada por el Consejo de Desarrollo Científico, Humanístico y Tecnológico de la Universidad de Carabobo.

La revista *Salus* se encuentra indizada en EMBASE y el Índice de Revistas Venezolanas en Ciencia y Tecnología (Revencyt - Índice RV5001) - Fundacite Mérida, e incluida en el Registro de Publicaciones Científicas y Tecnológicas Venezolanas FONACIT. Registrada en LATINDEX (Catálogo), Sistema Regional de Información en Línea para Revistas Científicas de América Latina, España y Portugal. Registrada en la base de datos PERIODICA, DOAJ y en Scientific Electronic Library Online (Scielo). Miembro de la Asociación de Editores de Revistas Biomédicas Venezolanas-ASEREME.

La periodicidad anual de *Salus* comprende tres números ordinarios y un suplemento especial. Tiraje: 300 ejemplares.

Imagen de Portada:
Collage alegórico.

Diseño de Portada:
Alejandro Aguilar.

Contenido

EDITORIAL

Las revistas científicas y su producción.

Marisol García de Yegüez 3

TÓPICOS DE ACTUALIDAD

La dignidad humana.

José Ramón López Gómez.....5

ARTÍCULOS

Evaluación de la amplificación del oncogén HER2 en pacientes con cáncer de mama a través de la técnica de hibridación in situ cromogénica (CISH).

Ángel Fernández, Aldo Reigosa, Eduardo Caleiras, Mai Lyng Hung, Felipe Saldívar, Néstor Gutiérrez7

Comparación de sistema de sellado de vasos y ligadura convencional en tiroidectomías.

Luis Moisés Castellanos Coronel, Jose Isidoro Rodríguez, Luis Moisés Castellanos Pinto, Julio Castro Parra, Aldo Reigosa Yániz..... 13

Moléculas de adhesión endotelial (ICAM-1) e inhibidor del activador del plasminógeno (PAI-1).

Milagros Espinoza, Susan Rojas, Ulises Leal, Marian Nadasles, Favio Martínez, Graciela Nicita 18

Estilo de vida de un grupo de escolares obesos de Valencia.

Nerkis Angulo, Sobeida Barbella de Szarvas, Harold Guevara, Yaira Mathison, Dora González, Ana Hernández25

Oculomycosis: una infección subestimada en Venezuela.

Margarita Rodríguez Durán, Fernando Gómez Daza..... 32

Política general de la revista e instrucciones para los autores41

Normas para los árbitros49

Índice Acumulado, Volumen 17, año 2013..... 52

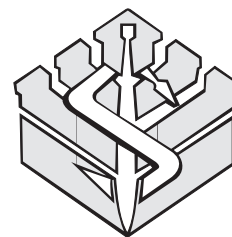
Dirección:

Revista *Salus*, Universidad de Carabobo
Facultad de Ciencias de la Salud,
Bárbula, Área de Ciencias Básicas
Valencia, Estado Carabobo, Venezuela.

<http://salus-online.fcs.uc.edu.ve/>
<http://servicio.cid.uc.edu.ve/fcs/>
E-mail: salus@uc.edu.ve

Diagramación:

Mayra Rebolledo mrebolle@uc.edu.ve
Victor Herrera victor29_herrera@hotmail.com

**Superior Council**

José Corado

Editor

Marisol García de Yegüez

Co-Editor

Germán González

Technical Advisor

Milagros Espinoza

Members

Amarilis Guerra

Harold Guevara

Yalitza Aular

Belén Salinas

Aldo Reigosa

Salus Online

Ricardo Montoreano

Advisors

Mercedes Márquez - Cruz M Aguilar - Wolfan Araque

María Jordán de Pelayo - Gladys Febres de Salas

Ricardo Montoreano - Julio González - Juan Ludert

Guillermo Witembury - Michael Parkhouse

César Pérez Maldonado

Collaborators

Jeannette Silva (UC Languages Department)

Mayra Rebolledo (Webmaster)

Style and Writing Editors

Jeannette Silva

Sioly Mora de Mota

Luis Díaz

Reviewers

Faculty and research member of the Carabobo University.

This magazine has been funded by the Council of Scientific Humanistic and Technological Development (CDCH) at the University of Carabobo.

Salus is registered by: EMBASE, "Revistas Venezolanas en Ciencia y Tecnología" (Revenct- Indice RV5001) - Fundacite Mérida, "Registro de Publicaciones Científicas y Tecnológicas Venezolanas" (FONACIT). LATINDEX, (Catalog), in the "Sistema Regional de Información en Línea para Revistas Científicas de América Latina, España y Portugal". The PERIODICA data base and Scientific Electronic Library Online (SciELO). Member of Asociación de Editores de Revistas Biomédicas Venezolanas - ASEREME.

The anual periodicity of *Salus* is three ordinary numbers and one special supplement.

Prints: 300 copies.

Cover image:

Alegre collage.

Cover design:

Alejandro Aguilar.

Table of contents

EDITORIAL**Scientific journals and their production.**

Marisol García de Yegüez 3

CURRENT TOPIC/COMMENTS**Human Dignity.**

José Ramón López Gómez.....5

ARTICLES

Evaluation of HER2 oncogene amplification in breast cancer patients through technical chromogenic in situ hybridization.

Ángel Fernández, Aldo Reigosa, Eduardo Caleiras, Mai Lyng Hung, Felipe Saldivia, Néstor Gutiérrez7

Comparison of vessel sealing system and conventional ligation in thyroidectomy.

Luis Moisés Castellanos Coronel, Jose Isidoro Rodríguez, Luis Moisés Castellanos Pinto, Julio Castro Parra, Aldo Reigosa Yániz 13

Endothelial adhesion molecules (ICAM-1) and plasminogen activator inhibitor (PAI-1).

Milagros Espinoza, Susan Rojas, Ulises Leal, Marian Nadales, Favio Martínez, Graciela Nicita 18

Lifestyle of a group of obese children located in Valencia.

Nerkis Angulo, Sobeida Barbella de Szarvas, Harold Guevara, Yaira Mathison, Dora González, Ana Hernández 25

Ocular mycosis: an underestimated infection in Venezuela

Margarita Rodríguez Durán, Fernando Gómez Daza 32

General policies and instructions to authors45

Guidelines for reviewers50

Cumulative index, volume 17, year 2013..... 52

Address:

Revista *Salus*, Universidad de Carabobo
Facultad de Ciencias de la Salud,
Bárbula, Área de Ciencias Básicas
Valencia, Estado Carabobo, Venezuela.

<http://salus-online.fcs.uc.edu.ve/> <http://servicio.cid.uc.edu.ve/fcs/>
E-mail: salus@uc.edu.ve

Design:

Mayra Rebolledo mrebolle@uc.edu.ve
Víctor Herrera victor29_herrera@hotmail.com

Las revistas científicas y su producción.

Las políticas económicas establecidas por el gobierno venezolano en los últimos años han generado, entre otras cosas, una de las inflaciones más elevadas del planeta.

Las universidades se encuentran frente a una crisis socioeconómica de dimensiones incalculables, que afecta gravemente su funcionamiento, poniendo en riesgo la preparación de profesionales. Además, el bajo presupuesto universitario ha obligado a las autoridades universitarias a direccionar gran parte del presupuesto al pago de personal y a labores inherentes al funcionamiento interno. Esto conlleva a limitar las actividades de investigación y desarrollo de los institutos, centros de investigación y laboratorios, carentes de recursos para la docencia, la ejecución de proyectos de investigación y a minimizar las subvenciones para proyectos de investigación aprobadas por el Programa de Formación en Gestión Tecnológica.

En los años 80 y 90 se comenzó a hablar en la literatura especializada de la denominada crisis de las revistas, signada por los elevados precios de las revistas (mercado reducido, sin competencia real) y la gran demora entre la fecha en la que se escribe un artículo y éste aparece publicado en la revista.

No obstante, la crisis en la innovación científica y el retraso en la difusión se expresa en un sentimiento de frustración por parte de los investigadores y científicos al no poder acceder a los conocimientos que ellos mismos generan, que sólo son publicados por revistas que sobreviven a la crisis.

Esta situación ha afectado el financiamiento de las revistas científicas que no escapa de tal situación. Asimismo, la carencia de papel y tinta sumado al recorte presupuestario ha generado una disminución sustancial del número de revistas impresas. Estos y otros acontecimientos ponen en tela de juicio el sistema tradicional de publicación científica, cuestionando muy seriamente la filosofía mantenida hasta ahora (1).

En primer lugar, el alto costo económico de las revistas científicas es el causante de que muchas instituciones estén reduciendo drásticamente el número de suscripciones por no poder asumir los gastos tan elevados de adquisición.

En segundo lugar, el uso de internet en toda la sociedad ha modificado de forma rotunda el concepto de cómo acceder a la información. De hecho, para las revistas científicas, además de surgir el concepto de revista electrónica, la mayor

parte de las editoriales han reconvertido en electrónicas sus revistas editadas en papel, comercializándolas en ambos formatos. Incluso las grandes transnacionales de la publicación científica pagan a las bibliotecas en el mundo entero por el conocimiento publicado en revistas en papel que sólo se encuentran en bibliotecas de universidades y centros de producción de conocimiento.

Indudablemente que con el nacimiento de las revistas electrónicas en la década de los noventa, que añade nuevos elementos críticos al sistema tradicional de publicación científica como la rapidez de producción y distribución, menores costos, capacidad multimedia e interacción autor-lector, el proceso de arbitrar, publicar y citar es más rápido, de modo que se elevan los factores de impacto, con lo cual los trabajos y la revista consiguen beneficios con los estímulos del mundo científico.

Adicionalmente, beneficia a los autores, porque eleva la posibilidad de ser leído y citado con mayor rapidez, lo que a la postre incrementa la visibilidad de su producción científica y la posibilidad de ser citado y reconocido, con miras, entre otras cosas, a mejorar su clasificación en los estímulos institucionales y personales.

Por otra parte, se da la paradoja de que los verdaderos científicos y académicos de nuestras universidades terminarán publicando en el exterior, y por tanto, alimentando las revistas extranjeras, sin poder acceder a los contenidos de las mismas, debido a que las universidades carecen de fondos para adquirirlas o pagar por ellos.

En consecuencia, la producción publicada por una institución nacional puede encontrarse muy dispersa, de manera que para tener acceso al trabajo de nuestros propios colegas, incluso dentro de la misma institución, la biblioteca tendría que subscribirse a todas las revistas que existan y sean del interés de los investigadores. En sociedades como la nuestra, de escasa memoria colectiva, el papel que debe cumplir la ciencia y la publicación científica debe ser la del compromiso social propio.

Por último, aunque no por eso menos importante, hay que destacar la preocupación de los gestores de política científica por lograr que los resultados de la investigación, financiada en su inmensa mayoría por fondos públicos, trascienda a todas las capas de la sociedad, ya que es ésta quien en última instancia la está financiando.

En definitiva, también existe frustración en quienes gestionan la política científica al no poder facilitar y posibilitar la transferencia del conocimiento científico-tecnológico hacia todos los sectores de la sociedad. Una verdadera trampa para la ciencia, porque con ello, los investigadores terminan por consultar, publicar y refugiarse en las revistas internacionales ya conocidas y dejan poco margen al desarrollo endógeno y a los intereses particulares de su entorno.

Esencialmente, estos son los motivos por lo que van surgiendo un gran número de iniciativas apoyadas por los propios investigadores y organizaciones de prestigio que desean que la situación cambie y que la información y el conocimiento generados por las comunidades científicas sean accesibles a todos, incluso de forma gratuita.

La alternativa electrónica ofrece a las comunidades científicas la posibilidad de desarrollar un modelo de comunicación científica extensiva que se apoya en la cooperación entre los investigadores, las editoriales o prensas universitarias y las bibliotecas científicas (2).

1 Quintero Moreno, Armando. Revista Científica, FCV- LUZ / Vol. XXIV, N° 2, 107-108, 2014.

2 Crisis de las revistas científicas. Opción [online]. 2009, vol.25, n.59 [citado 2014-06-05], pp. 148-151. Disponible en: http://www.scielo.org.ve/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S101215872009000200011&lng=es&nrm=iso. ISSN 1012-1587.

Marisol García de Yegüez

Editor Revista Salus

Correo: mgarcia@uc.edu.ve



Universidad
de Carabobo

Salus



Facultad de Ciencias de la Salud

Revista de la Facultad de Ciencias de la Salud-Universidad de Carabobo

Volumen 18 - N° 1 - Abril de 2014

Presidente del Consejo Superior

José Corado

Editora

Marisol García de Yegüez

Co-Editor

Germán González

Asesor Técnico

Milagros Espinoza

Miembros

Amarilis Guerra

Harold Guevara

Yalitza Aular

Belén Salinas

Aldo Reigosa

Salus Online

Ricardo Montoreano

Asesores

Mercedes Márquez - Cruz Manuel Aguilar -

Wolfan Araque - María Jordán de Pelayo -

Gladys Febres - Ricardo Montoreano -

Julio González - Juan E. Ludert -

Guillermo Wittembury - Michael Parkhouse

César Pérez Maldonado - Esmeralda Vizzi

Colaboradores

Jeannette Silva (Dpto. Idiomas UC)

Mayra Rebolledo (webmaster)

Correctores de Redacción y Estilo

Jeannette Silva

Sioly Mora de Orta

Luis Díaz

Árbitros

Miembros del personal docente y de investigación de la Universidad de Carabobo y otras instituciones de educación superior.

<http://servicios.cid.uc.edu.ve/fcs/>

<http://salus-online.fcs.uc.edu.ve/>

El 10 de diciembre de 1948, la Asamblea General de las Naciones Unidas aprobó y proclamó la Declaración Universal de Derechos Humanos. La visión y la determinación extraordinarias de los redactores produjeron un documento en el que se enunciaban por primera vez los derechos humanos universales para todas las personas en un contexto individual.

La Declaración, que ahora existe en más de 360 idiomas, es el documento más traducido del mundo, lo que testimonia su naturaleza y alcance universales.

La Declaración ha inspirado las constituciones de muchos Estados de reciente independencia y de muchas nuevas democracias y se ha convertido en el criterio de referencia que nos permite, o nos debería permitir distinguir entre el bien y el mal.

Es nuestro deber garantizar que estos derechos sean una realidad viva, que sean conocidos, entendidos y disfrutados por todos, en todos los lugares.

A menudo son los que más necesitan que sus derechos humanos sean protegidos los que necesitan también ser informados de que la Declaración existe y que existe para ellos.

El sexagésimo aniversario de la aprobación de la Declaración nos ofrece a todos la ocasión de reafirmar la visión que la inspiró. La Declaración es tan pertinente hoy como lo fue el día de su aprobación.

La dignidad de cada persona humana constituye la base del Estado de Derecho. La dignidad deriva del respeto debido a uno mismo y a los demás como seres humanos. Los derechos humanos constituyen la expresión jurídica de un proceso en curso para proteger, respetar y garantizar una vida digna. Nuestro compromiso con la dignidad humana se deriva del reconocimiento de la persona humana creada como imagen de Dios. Esta es la base sobre la que descansan todos los derechos humanos.

Comité Editorial *Salus*

LA DIGNIDAD HUMANA

No se puede definir con exactitud que son los valores, haciendo abstracción de su condición de subjetividad, señala Ramos “son atributos de la persona que es el sujeto de esos valores” (1). Según Rokeach “los valores son considerados como estructuras cognitivas por medio de la cual, las personas elige y actúa de determinadas maneras relacionadas con sus creencias en su condición humana acerca de su comportamiento” (2). De acuerdo a lo expresado por Ramos, los valores en la conducta humana, están relacionados con las actitudes y actúan como marcos preferenciales de conducta de las personas, en el mundo donde transcurre su existencia. Los valores en conjunto se corresponden con los ámbitos moral, ético, religioso, económico, político, jurídico, legal, científico, instrumental y pedagógico. Uno de los valores fundamentales de la conducta humana, es el referente a la dignidad humana. El valor de la dignidad humana esta constituida por la convergencia de tres principios que son: el principio de la autonomía de la persona, el principio de beneficencia y el principio de privacidad.

El principio de autonomía, se refiere a la capacidad del ser, para ser el mismo en función de sus propios deseos y voliciones, es decir, a la condición del ser de poder conducir su vida en relación con sus propios intereses, deseos y creencias.

El principio de autonomía esta manifiesto en la Constitución de la República Bolivariana de Venezuela. Según el artículo 43 de la misma, “todos tienen derecho al libre desenvolvimiento sin más limitaciones que las que deriven del derecho de los demás y del orden público y social”.

El Principio de Beneficencia esta íntimamente ligado a la actividad de los profesionales de la salud, está relacionado con el deber de asistir a sus semejantes de acuerdo a los

principios éticos que conforman la actividad de la asistencia social, “forma parte esencial del ethos médico. Este principio guarda relación con la norma moral de promover el bien y tiene como obligación “ofrecer una atención respetuosa y de alta calidad al enfermo”, respetando sus principios morales y religiosos, así como también sus limitaciones económicas.

El Principio de Privacidad, esta relacionado con el respeto a la vida privada del paciente, al resguardo de las informaciones que el pueda provocar, y que forma parte del respeto a la persona y el reconocimiento a su dignidad. Este principio, forma parte de la “misma moral” del secreto médico y el profesional de la salud esta en la obligación de respetar, de no divulgar las confidencias de sus pacientes y guardar con el debido respeto las intimidades personales y familiares de los enfermos.

Debemos hacer alusión y explicar con más amplitud el Principio de Autonomía, el cual da auge a la norma moral “No coartar la libertad de la persona”. De esta premisa parte el Principio del Consentimiento Informado, cuando se plantea la realización de un procedimiento médico a un paciente, quien debe dar su consentimiento a la exploración clínica o procedimientos médicos quirúrgicos, que se plantean. El consentimiento valido o informado, plantea los siguientes pasos: a) información adecuada a la persona que se ofrece el acto médico; b) comprobación de la competencia del paciente a decidir sobre la situación que se le plantea y c) no debe existir ningún tipo de sujeción, ni de coartación a la persona. El consentimiento o rechazo del paciente a un determinado procedimiento, esta íntimamente ligado al Principio de Autonomía, la capacidad de la persona para decidir sobre su cuerpo, sobre su salud.

Cuando el paciente no está en condiciones mentales, o se trata de un niño, les corresponde a sus familiares más cercanos, o a sus representantes autorizados, que conocen de sus derechos, conducta y voliciones decidir sobre

la materia; aunque en algunas ocasiones, los intereses familiares pudieran ser diferentes a los mejores intereses del enfermo.

Estas son condiciones que alientan el Principio de la Dignidad Humana, por lo que bien vale señalar que la educación de la persona en relación con los principios morales, éticos, religiosos, conductuales y ciudadanos, es básica en la creación asertiva de conductas que elevan el

espíritu y hacen valorar la conducta asertiva y respetuosa del ser, que le crean el debido respeto y consideración a su persona.

1 Ramos, María Guadalupe. Para Educar en Valores, Teoría y Práctica. 2000

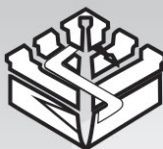
2 Rokeach, M. La naturaleza de los valores. New York: Free Press 1973

José Ramón López Gómez
Universidad de Carabobo



Salus

online



Revista de la Facultad de Ciencias de la Salud-Universidad de Carabobo

INICIO
INDICE
AUTORIDADES
ENLACES DE INTERES
CONTACTOS

Bienvenidos a *Salus online* La Revista de la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad de Carabobo

Salus es el órgano oficial de divulgación científica de la Facultad de ciencias de la Salud de la Universidad de Carabobo. Está destinada a la publicación de trabajos de investigación que realicen los miembros de la Comunidad Universitaria y de otras instituciones de Educación Superior, Nacionales e internacionales.

Salus online sólo reproducirá los artículos aprobados para su publicación por el Comité editor de acuerdo a los requisitos de la edición impresa. Los autores deberán seguir enviando sus originales a la dirección habitual de la revista.

Salus online sólo reproducirá los últimos números de Salus, mientras que la colección completa se la podrá encontrar, como siempre, en la página del CID.

Director Editor
Ricardo Montoreano

<http://servicio.cid.uc.edu.ve/fcs/>
<http://salus-online.fcs.uc.edu.ve/>



Evaluación de la amplificación del oncogén *HER2* en pacientes con cáncer de mama a través de la técnica de hibridación *in situ* cromogénica (CISH).

Ángel Fernández^{1,2}, Aldo Reigosa¹, Eduardo Caleiras³, Mai Lyng Hung¹, Felipe Saldivia⁴, Néstor Gutiérrez⁴

RESUMEN

El protooncogén *HER2* se encuentra localizado en el cromosoma 17. Codifica una glicoproteína transmembrana llamada receptor del factor de crecimiento epidérmico humano 2 (*HER2*). Está amplificado a bajos niveles en muchos tejidos normales y regula el crecimiento, diferenciación y muerte celular. La sobreexpresión de *HER2* es el resultado de anomalías en la amplificación del oncogén *HER2*. El objetivo de este trabajo fue evaluar la amplificación del oncogén *HER2* en pacientes con cáncer de mama a través de la técnica de hibridación *in situ* cromogénica (CISH). La muestra estuvo constituida por 200 biopsias fijadas en formol al 10%, procesadas por las técnicas habituales hasta la inclusión en parafina, correspondientes a pacientes diagnosticadas con carcinoma ductal infiltrante de la mama, procedentes de consulta privada y del Instituto de Oncología "Dr. Miguel Pérez Carreño", con estudio inmunohistoquímico realizado en el Hospital Metropolitano del Norte en Valencia. Se encontró una asociación estadísticamente significativa ($p < 0,001$) de la amplificación de *HER2* con los diferentes niveles cuantitativos del producto de expresión del gen. Cabe destacar que hubo 16 (11%) de 146 casos considerados negativos desde el punto de vista inmunohistoquímico para la expresión de *HER2*, que resultaron amplificados para el oncogén a través de la CISH. Asimismo, más de la mitad (52,4%) de los casos positivos (3+) no presentaron amplificación. Este estudio demuestra la importancia de realizar la determinación de la amplificación de *HER2* en los casos con resultado de 1+ por inmunohistoquímica, al evidenciar que el 12,3% de los casos son positivos a la amplificación del oncogén.

Palabras clave: Cáncer de mama, *HER2*, hibridación *in situ* cromogénica.

ABSTRACT

Evaluation of *HER2* oncogene amplification in breast cancer patients through technical chromogenic *in situ* hybridization.

HER2 proto-oncogene is located on chromosome 17. It encodes a transmembrane glycoprotein called human epidermal growth factor receptor 2 (*HER2*). It is amplified at low levels in many normal tissues and regulates growth, differentiation and cell death. *HER2* overexpression is the result of abnormalities in the *HER2* oncogene amplification. The aim of this study was to evaluate the *HER2* oncogene amplification in patients with breast cancer through the chromogenic *in situ* hybridization (CISH) technique. The sample consisted of 200 biopsies fixed in 10% formalin, processed by standard techniques to paraffin embedding, from patients diagnosed with infiltrating ductal carcinoma of the breast, coming from private practice and the Institute of Oncology "Dr. Miguel Pérez Carreño", with immunohistochemical study performed at Northern Metropolitan Hospital in Valencia. It was found a statistically significant association ($p < 0.001$) of *HER2* amplification with different quantitative levels of the product of the gene expression. It is noteworthy that there were 16 (11%) of 146 cases considered negative from the immunohistochemical point of view for the *HER2* expression, that proved to be amplified for the oncogene through the CISH. Likewise, it is emphasized that more than half (52.4%) of the positive cases (3+) showed no amplification. This study shows the importance of the determination of *HER2* amplification in cases result of 1+ by immunohistochemistry, demonstrating a 12.3% positive for these cases to the oncogene amplification.

Key words: Breast cancer, *HER2*, chromogenic *in situ* CISH.

INTRODUCCIÓN

El cáncer es el crecimiento tisular patológico originado por una proliferación continua de células anormales. El cáncer de mama ocurre cuando las células de la glándula mamaria crecen sin control, debido a que éstas escapan de los exquisitos controles que regulan la multiplicación celular, ocasionando una proliferación celular sin respuesta a la regulación (1).

Muchos de estos tumores son el resultado de mutaciones que afectan esencialmente a genes de dos tipos: a) oncosupresores y b) protooncogenes. Los genes oncosupresores causan cáncer como consecuencia de una mutación experimentada por la forma normal, llamada también, gen supresor de tumores o antioncogén. Por otra parte, el protooncogén codifica una proteína normal, generalmente relacionada con la proliferación celular

¹ Centro de Investigaciones Médicas y Biotecnológicas de la Universidad de Carabobo. Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad de Carabobo. Valencia, Venezuela.

² Departamento de Ciencias Fisiológicas. Escuela de Ciencias Biomédicas y Tecnológicas. Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad de Carabobo. Valencia, Venezuela.

³ Unidad de Diagnóstico Anatomopatológico. Hospital Metropolitano del Norte. Valencia, Venezuela.

⁴ Servicio de Patología Mamaria del Instituto de Oncología "Dr. Miguel Pérez Carreño". Valencia, Venezuela.

Correspondencia: Ángel Fernández.

E-mail: angelbiouc@gmail.com.

Recibido: Mayo 2013 **Aprobado:** Marzo 2014

o la apoptosis, que actúa sólo cuando recibe señales reguladoras específicas. Por el contrario, la forma mutada u oncogén expresa una proteína anormal (oncoproteína) que se mantiene activa independientemente de las señales reguladoras (2,3).

Las alteraciones en cualquiera de estos dos tipos de genes pueden contribuir al desarrollo o progresión del fenotipo maligno. Los principales mecanismos mediante los cuales estos genes participan en la carcinogénesis son la amplificación (incremento en el número de copias del gen) y la sobreexpresión de sus productos de expresión (2,4).

El protooncogén *HER2* se encuentra localizado en el cromosoma 17, codifica una glicoproteína transmembrana con actividad tirosina quinasa intrínseca, llamada receptor del factor de crecimiento epidérmico humano 2 (*HER2*), que promueve la activación de cascadas de señalización intracelular, regulando el crecimiento, supervivencia, adhesión, migración y la diferenciación celular. Está amplificado a bajos niveles en muchos tejidos normales (1 a 5 copias por núcleo), incluyendo el tejido mamario sano. La sobreexpresión de *HER2*, como resultado de anomalías en la amplificación de *HER2* (más de 10 copias por núcleo), ocasiona reproducción celular sin control (5,6).

La oncoproteína *HER2* se encuentra sobreexpresada de un 20 a 30% en los carcinomas de mama, los cuales se caracterizan por presentar resistencia a los tratamientos convencionales de quimioterapia y terapia hormonal (5-7).

Se ha comercializado con autorización para uso clínico, un anticuerpo monoclonal humanizado específico dirigido contra el receptor *HER2* (anti-*HER2* o trastuzumab), el cual interfiere en las funciones de señalización de la oncoproteína, inhibiendo la proliferación celular (7-9).

En tal sentido, actualmente la determinación de la amplificación de *HER2* en pacientes con carcinoma ductal infiltrante de mama permite establecer el pronóstico, predecir la respuesta terapéutica, definir el tratamiento y evaluar el empleo de trastuzumab (6,10,11).

Ante la necesidad de desarrollar tratamientos más efectivos y específicos, se requieren marcadores que permitan predecir más acertadamente el beneficio terapéutico. En las últimas décadas se han realizado revisiones de trabajos que incluyen más de 15.000 pacientes, las cuales han demostrado la importancia de la determinación de la sobreexpresión y la determinación de *HER2* como valor pronóstico y orientación terapéutica en mujeres con carcinoma de mama (12).

Este trabajo representa el primer estudio venezolano publicado de evaluación de la amplificación de este oncogén a través de CISH, por lo tanto y conociendo que su producto de expresión es susceptible de ser una diana terapéutica, se planteó como propósito de este trabajo, evaluar la amplificación del oncogén *HER2* en pacientes con cáncer de mama a través de la técnica de hibridación *in situ* cromogénica (CISH).

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio de campo, descriptivo, transversal y retrospectivo. Con la aprobación del Comité de Ética y de la Comisión de Investigación del Instituto de Oncología "Dr. Miguel Pérez Carreño", se conformó una muestra no aleatoria, de tipo intencional, con 200 pacientes, de acuerdo a los siguientes criterios de inclusión: 1) sexo femenino, 2) diagnóstico anatomopatológico de carcinoma ductal infiltrante de la mama, 3) resultado de inmunohistoquímica (IHQ) para receptor de estrógeno y progesterona (RE y RP, respectivamente), realizado en el Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Metropolitano del Norte (HMN) de Valencia, Estado Carabobo, 4) disponibilidad de las preparaciones histológicas y bloques de parafina respectivos correspondientes al diagnóstico inicial, en el archivo del Servicio de Anatomía Patológica del HMN y 5) suficiente tejido tumoral para realizar las matrices de tejido. Se excluyeron casos con estudio de IHQ realizados en otros laboratorios para garantizar mayor uniformidad y por accesibilidad a las preparaciones histológicas y bloques de parafina respectivos.

La información relevante para la investigación: a) diagnóstico anatomopatológico y b) resultados de los niveles de expresión inmunohistoquímica para RE, RP y *HER2*, fue obtenida de los informes de IHQ archivados en el Servicio de Anatomía Patológica del HMN.

Construcción de la matriz de tejidos: Todas las muestras tisulares habían sido fijadas previamente en formol al 10% e incluidas en parafina siguiendo los métodos convencionales.

Las matrices de tejido y la CISH fueron realizadas en el Centro de Investigaciones Médicas y Biotecnológicas de la Universidad de Carabobo (CIMBUC), siguiendo el siguiente procedimiento: a) de los bloques de parafina se obtuvieron secciones histológicas de 4 µm de espesor que posteriormente se tiñeron con hematoxilina-eosina, b) se revisaron las preparaciones histológicas y se seleccionaron las zonas con tumor, marcando esas mismas áreas en el bloque de parafina, c) se prepararon los bloques receptores o bloques únicamente de parafina, de un tamaño aproximado de 5 por 4 cm y adheridos al cassette, d) se seleccionaron los bloques donantes y se dividieron en grupos, estableciéndose el orden de éstos en una plantilla que sirvió después para la lectura en el microscopio, e) se realizó el troquelado de los bloques de parafina receptores con la ayuda de una aguja que permitió extraer un cilindro de parafina, dejando el espacio donde se introducen los cilindros obtenidos de los bloques donantes, f) seguidamente con otra aguja de menor calibre se obtuvo el cilindro con el material de la zona marcada previamente en el bloque donante y se introdujo finalmente en el bloque receptor, g) al culminar el proceso de inclusión de muestras en todos los bloques, se introdujo el bloque receptor en la estufa a una temperatura de 45°C durante 5 min, para que la parafina de los cilindros y del

bloque receptor se amoldaran y la superficie se alisara, h) las muestras fueron distribuidas en base a los patrones del HercepTest™, cada bloque contenía tumores con diferentes niveles de expresión de *HER2* (0, 1+, 2+, 3+) y controles negativos (0+) y positivos (3+), i) se realizaron cortes histológicos de 2 µm en un micrótopo y j) cada uno de los cortes fue recogido en láminas portaobjetos tratadas previamente con poly-L-lisina. En total se construyeron 7 bloques receptores (6 con 30 casos y 1 con 20 casos). Finalmente, se procedió a la realización de la técnica de la CISH.

Técnica de hibridación *in situ* cromogénica: Para la realización de la técnica se utilizó el *kit* SPOT-Light® *HER2* CISH de Invitrogen. Después de la desparafinación, las muestras fueron sometidas a un paso de pre-tratamiento al calor seguido por una digestión enzimática. Seguidamente fueron deshidratadas y secadas al aire antes de la adición de la sonda *HER2* marcada con digoxigenina (DIG). Luego de 5 min a 95°C en un hibridador de SPOT-Light® CISH™, la sonda se desnaturaliza e hibrida en la región complementaria del ácido desoxirribonucleico (ADN) presente en la muestra durante toda la noche. A continuación, las muestras se lavaron para eliminar la sonda no hibridada y la señal fue detectada cromogénicamente por adición secuencial del anticuerpo primario (anti-DIG), seguido del anticuerpo secundario (anti-anticuerpo conjugado con peroxidasa del rábano). El color se desarrolló mediante la reacción enzimática con el cromógeno diaminobencidina en presencia de peróxido de hidrógeno. Finalmente se llevó a cabo la contratinción de la muestra con hematoxilina de Mayer.

Interpretación de los resultados del estudio de hibridación: El estado de amplificación de *HER2* se evaluó de acuerdo a los estándares establecidos en la guía para la interpretación de resultados incluido en el *kit* SPOT-Light®

HER2 CISH de Invitrogen. Dichos estándares coinciden con los criterios establecidos en diversas investigaciones para evaluar el estado de amplificación del oncogén *HER2* en muestras de carcinoma de mama embebidas en parafina, así, se consideraron las siguientes situaciones: a) no amplificación: 1 a 5 copias por núcleo en más del 50% de células tumorales en el área de tejido elegida para la evaluación, b) baja amplificación: 6 a 10 copias por núcleo en más del 50% de células tumorales en el área de tejido elegida para la evaluación y c) amplificación: más de 10 copias por núcleo en más del 50% de células tumorales en el área de tejido elegida para la evaluación. Cada cilindro de las matrices de tejidos fue analizado microscópicamente y los datos recogidos se anotaron en tablas diseñadas para tal fin. A los casos dudosos se les tomó fotografías utilizando un microscopio de campo claro con una cámara incorporada y conectada al ordenador. Luego se contó el número de copias de *HER2* en cada núcleo de célula tumoral utilizando el programa Bronce, elaborado por el Ingeniero Víctor Barrios de la Universidad de Carabobo. De igual forma que para el resto de los casos; la interpretación de los resultados se basó en los estándares previamente establecidos. En los casos con diversos patrones de amplificación intratumoral de *HER2*, se consideró el patrón de amplificación predominante.

Análisis estadístico: A fin de realizar el análisis estadístico e interpretación de los resultados, los datos fueron procesados a través del programa estadístico SSPS/PC versión 19. Se consideraron significativos valores de $P \leq 0,05$.

RESULTADOS

La Figura 1 muestra ejemplos representativos de los patrones de amplificación de *HER2* observados a través de la técnica de CISH.

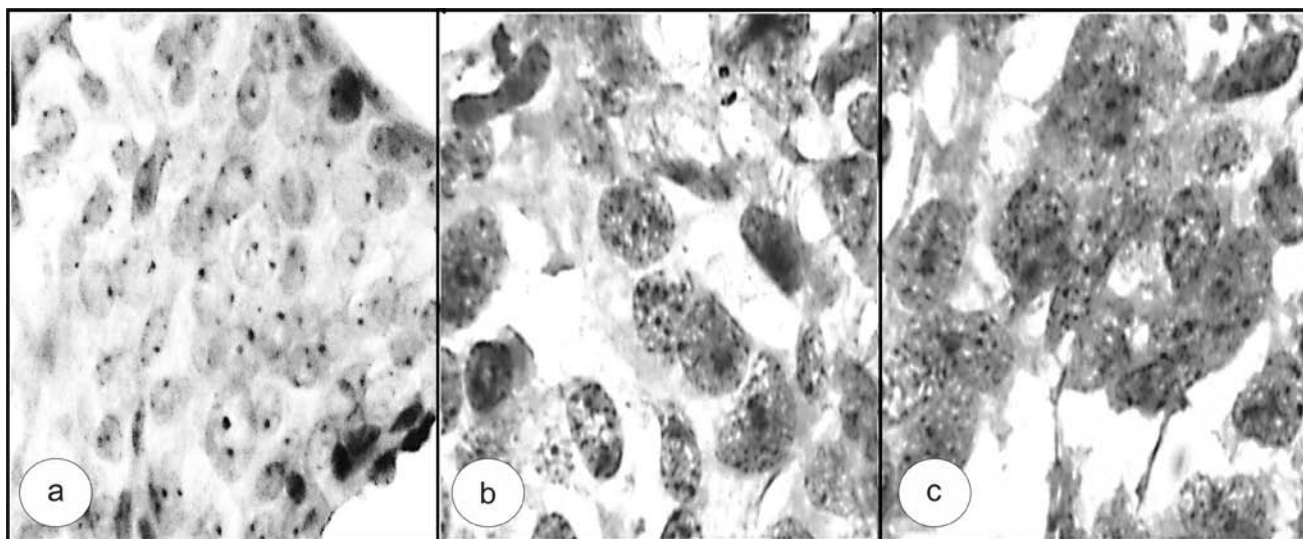


Figura 1. Tumores de carcinoma de mama negativos y positivos a la amplificación de *HER2* utilizando la técnica de hibridación *in situ* cromogénica (CISH). a) No amplificación. Células neoplásicas mostrando un número normal de copias del gen *HER2* (1 a 5 copias por núcleo) (200x). b) Baja amplificación. Presencia de más de 6 copias del gen *HER2* por núcleo de célula tumoral (400x). c) Amplificación. Numerosas señales (más de 10 copias) en cada núcleo de célula tumoral (400x).

La expresión de HER2 y su relación con la amplificación de *HER2* se presentan en la Tabla 1. Se encontró una asociación estadísticamente significativa ($P<0,001$) de la amplificación de *HER2* con los diferentes niveles del producto de expresión del gen. Cabe destacar que hubo 16 (11%) de 146 casos considerados negativos desde el punto de vista inmunohistoquímico para la expresión de HER2, que resultaron amplificados para el oncogén a través de la CISH. Asimismo, se destaca que más de la mitad (52,4%) de los casos positivos (3+) no presentaron amplificación.

Tabla 1. Comparación entre la expresión de HER2 y la amplificación de *HER2* obtenidas a través de *IHQ y **CISH

IHQ	CISH [n (%)]		
	No amplificación	Amplificación	Total
0+	37 (92,5)	3 (7,5)	40 (20)
1+	93 (87,7)	13 (12,3)	106 (53)
2+	27 (81,8)	6 (18,2)	33 (16,5)
3+	11 (52,4)	10 (47,6)	21 (10,5)
Total	168 (84)	32 (16)	200 (100)

$P<0,001$.

*IHQ: Inmunohistoquímica; **CISH: Hibridación in situ cromogénica.

Por su parte, en la Tabla 2, se discriminan los casos no amplificados, encontrándose que 13 de 106 casos (12,3%) de los tumores considerados *HER2* 1+ desde el punto de vista inmunohistoquímico resultaron con baja amplificación.

Tabla 2. Comparación entre la expresión de HER2 y los diferentes niveles de amplificación de *HER2* obtenidas a través de *IHQ y **CISH

	CISH [n (%)]			Total
	NA	*BA	*****A	
0+	30 (75)	7 (17,5)	3 (7,5)	40 (20)
1+	80 (75,5)	13 (12,3)	13 (12,3)	106 (53)
2+	23 (69,7)	4 (12,1)	6 (18,2)	33 (16,5)
3+	11 (52,4)	---	10 (47,6)	21 (10,5)
Total	144 (72)	24 (12)	32 (16)	200 (100)

$P=0,002$

*IHQ: Inmunohistoquímica; **CISH: Hibridación in situ cromogénica;

NA: No amplificación; *BA: Baja amplificación;

*****A: Amplificación.

DISCUSIÓN

La CISH es un método implementado recientemente que cuenta con la habilidad de poder marcar el ADN a partir de la unión de sondas de hibridación *in situ* a secciones específicas del ácido nucleico complementario en la muestra, que son detectadas con reactivos similares a los usados en inmunohistoquímica. Los resultados de la hibridación pueden visualizarse dentro del contexto de la morfología circundante del tejido al utilizar un microscopio de luz. Por lo tanto, se observa la morfología del tejido y las aberraciones del gen simultáneamente (4,13,14).

Este trabajo reporta por primera vez en Venezuela, los diversos patrones de amplificación de *HER2* obtenidos a través de la técnica de CISH. Los mismos coinciden ampliamente con los resultados obtenidos en diversas series (15-17). En la ejecución de la técnica se incluyeron casos positivos (3+) y negativos (0+ y 1+) conocidos a la expresión de *HER2* por IHQ. Se observó una relación estadísticamente significativa ($P<0,001$) entre los controles definidos por IHQ y los resultados obtenidos por CISH; con una concordancia global de 77% entre las dos técnicas. Este porcentaje es menor al reportado por otros autores, quienes refieren una concordancia global entre ambas técnicas de más del 85% (18-20), datos poco aceptables tomando en cuenta que el tratamiento dependerá de los resultados inmunohistoquímicos.

No obstante, con los resultados obtenidos en este estudio no se puede concluir que la IHQ haya fallado en la detección del estado de *HER2*, puesto que es posible que en algunos casos la causa de la diferencia sea debido a la CISH. Para la correcta interpretación de los resultados, debe contemplarse que se realizó la CISH por primera vez en el CIMBUC, la disponibilidad de los reactivos era limitada para poder repetir las reacciones; no se contó con la FISH (hibridación *in situ* fluorescente, técnica estándar de oro para la determinación de la amplificación de *HER2*) para poder corroborar los resultados de la CISH, y en definitiva, los mismos factores que influyen en el resultado de la IHQ (fijación de la muestra, almacenamiento de las mismas, recuperación antigénica, tipo de anticuerpo, sistema de medición y variabilidad de interpretación entre los observadores), también pudieron incidir en los resultados de la CISH (4,6,21).

Hay que tener en cuenta además, que el cáncer de mama es una enfermedad biológicamente heterogénea, con alta tasa de variabilidad genética (22-24), evidenciada en el hecho de que en un mismo tumor pueden coexistir diferentes patrones de amplificación del oncogén *HER2*, y esta heterogeneidad se asocia con mayor agresividad del tumor y respuesta variable a la terapia empleada para combatirlos (25). Sin embargo, resulta interesante que 13 de 106 casos (12,3%) *HER2* negativo (1+) resultaron amplificados para *HER2* utilizando la CISH. Este porcentaje de casos amplificados no coincide con los reportados en diversos estudios, en donde en la gran mayoría de éstos han encontrado amplificación

en menos de 5% de los casos *HER2* 1+ definidos desde el punto de vista inmunohistoquímico (26-28). No obstante, este hallazgo es importante, ya que trabajos como el de Gilcrease y col. (29) han determinado que el subgrupo de tumores *HER2* 1+ según IHQ se asocia con peor pronóstico, al igual que los tumores con sobreexpresión de *HER2*. En Venezuela, no existen trabajos publicados que comprueben este hecho en la población femenina con cáncer de mama.

En la muestra estudiada se incluyeron tumores con expresión inmunohistoquímica indeterminada (2+), puesto que para éstos la técnica de IHQ es insuficiente para correlacionar la expresión de la proteína en la membrana citoplasmática con la amplificación del gen y requieren de la realización de técnicas de hibridación válidas y estandarizadas, como la CISH (31). En relación a estos últimos casos, se obtuvo por la técnica de CISH que 23 de 33 casos (69,7%) *HER2* 2+ resultaron no tener amplificación de *HER2* (Tabla 2), este hallazgo coincide con Rossi y col. (31), quienes concluyeron en su estudio que la expresión indeterminada (2+) por IHQ en su mayoría arroja un resultado negativo para la amplificación de *HER2*. Sin embargo, esto puede tener repercusiones adversas en pacientes con cáncer de mama, debido a que si se llegaran a valorar estos casos equívocamente como positivos para la sobreexpresión de *HER2*, la paciente recibirá un tratamiento adyuvante postoperatorio (trastuzumab) que puede no limitar el crecimiento del tumor, lo cual ocasionaría una desmejora del pronóstico y la supervivencia de la paciente, aparte del elevado costo de este tratamiento. En el sentido contrario, casos interpretados como negativos y que son positivos, les quitan la posibilidad a estas pacientes de beneficiarse con el tratamiento específico (31).

En conclusión, en este estudio se pudo implementar en el CIMBUC, la técnica de la CISH para la evaluación de la amplificación del oncogén *HER2* en muestras histológicas de pacientes con cáncer de mama. A pesar de que la CISH es una técnica viable de realizar, requiere de una obligatoria estandarización y el uso de un hibridizador para obtener resultados fiables. Para su validación y aplicación en forma sistémica, sus resultados deben ser comparados con los obtenidos a través de la FISH.

Finalmente, este estudio demuestra la importancia de realizar la evaluación de la amplificación de *HER2* en los casos con resultado de 1+ por IHQ, al evidenciar un 12,3% de estos casos positivos a la amplificación del gen. Asimismo, es fundamental una determinación exacta y precisa de la amplificación del oncogén *HER2*, puesto que las evaluaciones con resultados falsos negativos negarán a las pacientes el acceso a un tratamiento específico que podría prolongar sus vidas, mientras que los resultados falsos positivos harán que se ofrezca el tratamiento a una paciente que probablemente no se beneficie de él.

AGRADECIMIENTOS. Al Dr. Francisco Menolascino, de la Universidad Centrooccidental Lisandro Alvarado (UCLA),

por facilitar el hibridizador utilizado para la realización de la CISH, a la Lcda. Lisbeth Silva del CIMBUC y el Lcdo. Andrius Tapia, por haber colaborado en la realización de los cortes histológicos y las matrices de tejido.

FINANCIAMIENTO. Este trabajo fue subvencionado por el Consejo de Desarrollo Científico y Humanístico de la Universidad de Carabobo (CDCH-UC), según oficio Nro. CDCH-AM-178-11 del 22 de noviembre de 2011.

REFERENCIAS

1. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011; 61:69-90.
2. Lee EY, Muller WJ. Oncogenes and tumor suppressor genes. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2010; 2:1-18.
3. Perera RM, Bardeesy N. On oncogenes and tumor suppressor genes in the mammary gland. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2012; 4:a013466.
4. González L, Garavito A, Echeverri C, Jaramillo S, Salazar R, Aristizábal B. Cáncer de mama: *HER2/neu*, métodos diagnósticos y consideraciones clínicas. *Rev Colomb Cancerol* 2007; 11:40-57.
5. Payne SJL, Bowen RL, Jones JL, Wells CA. Predictive markers in breast cancer – the present. *Histopathology* 2008; 52:82-90.
6. Gutierrez C, Schiff R. *HER2*: biology, detection, and clinical implications. *Arch Pathol Lab Med* 2011; 135:55-62.
7. Chang HR. Trastuzumab-based neoadjuvant therapy in patients with *HER2*-positive breast cancer. *Cancer* 2010; 116:2856-2867.
8. Wright SE. Immunotherapy of breast cancer. *Expert Opin Biol Ther* 2012; 12:479-490.
9. Vu T, Claret FX. Trastuzumab: updated mechanisms of action and resistance in breast cancer. *Front Oncol* 2012; 2:62-68.
10. Curigliano G, Viale G, Bagnardi V, Fumagalli L, Locatelli M, Rotmensz N, et al. Clinical relevance of *HER2* overexpression/amplification in patients with small tumor size and node-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27:5693-5699.
11. González J, Morales M, López Z, Díaz M. Factores pronósticos del cáncer de mama. *Rev Cubana Cir* 2011; 1:130-138.
12. Ross JS, Fletcher JA. The *Her-2/neu* oncogene in breast cancer: prognostic factor, predictive factor, and target for therapy. *Oncologist* 1998; 3:237-252.
13. Patel R, Leung HY. Targeting the EGFR-family for therapy: biological challenges and clinical perspective. *Curr Pharm Des* 2012; 18:2672-2679.
14. Garrett JT, Arteaga CL. Resistance to *HER2*-directed antibodies and tyrosine kinase inhibitors: mechanisms and clinical implications. *Cancer Biol Ther* 2011; 11:793-800.

15. Rosa FE, Silveira SM, Silveira CG, Bérnago NA, Neto FA, Domingues MA, et al. Quantitative real-time RT-PCR and chromogenic in situ hybridization: precise methods to detect HER-2 status in breast carcinoma. *BMC Cancer* 2009; 9:90-102.
16. Sińczak-Kuta A, Tomaszewska R, Rudnicka-Sosin L, Okoń K, Stachura J. Evaluation of HER2/neu gene amplification in patients with invasive breast carcinoma. Comparison of in situ hybridization methods. *Pol J Pathol* 2007; 58:41-50.
17. Kapila K, Al-Awadhi S, Francis I. Her-2 neu (Cerb-B2) expression in fine needle aspiration samples of breast carcinoma: A pilot study comparing FISH, CISH and immunocytochemistry. *J Cytol* 2011; 28:54-56.
18. Van de Vijver M, Bilous M, Hanna W, Hofmann M, Kristel P, Penault-Llorca F, et al. Chromogenic in situ hybridisation for the assessment of HER2 status in breast cancer: an international validation ring study. *Breast Cancer Res* 2007; 9:65-77.
19. Pothos A, Plastira K, Plastiras A, Vlachodimitropoulos D, Goutas N, Angelopoulou R. Comparison of chromogenic in situ hybridisation with fluorescence in situ hybridisation and immunohistochemistry for the assessment of her-2/neu oncogene in archival material of breast carcinoma. *Acta Histochem Cytochem* 2008; 41:59-64.
20. García-Caballero T, Grabau D, Green AR, Gregory J, Schad A, Kohlwes E, et al. Determination of HER2 amplification in primary breast cancer using dual-colour chromogenic in situ hybridization is comparable to fluorescence in situ hybridization: a European multicentre study involving 168 specimens. *Histopathology* 2010; 56:472-480.
21. Albanell J, Andreu X, Calasanz MJ, Concha A, Corominas JM, García-Caballero T, et al. Guidelines for HER2 testing in breast cancer: a national consensus of the Spanish Society of Pathology (SEAP) and the Spanish Society of Medical Oncology (SEOM). *Clin Transl Oncol* 2009; 11:363-375.
22. Kwei KA, Kung Y, Salari K, Holcomb IN, Pollack JR. Genomic instability in breast cancer: pathogenesis and clinical implications. *Mol Oncol* 2010; 4:255-266.
23. Landgraf R. HER2 therapy. HER2 (ERBB2): functional diversity from structurally conserved building blocks. *Breast Cancer Res* 2007; 9:202-210.
24. Park S, Lee H, Li H, Shipitsin M, Gelman R, Polyak K. Heterogeneity for stem cell-related markers according to tumor subtype and histologic stage in breast cancer. *Clin Cancer Res* 2010; 16:876-891.
25. Seol H, Lee HJ, Choi Y, Lee HE, Kim YJ, Kim JH, et al. Intratumoral heterogeneity of HER2 gene amplification in breast cancer: its clinicopathological significance. *Mod Pathol* 2012; 25:938-948.
26. Pothos A, Plastira K, Plastiras A, Vlachodimitropoulos D, Goutas N, Angelopoulou R. Comparison of chromogenic in situ hybridisation with fluorescence in situ hybridisation and immunohistochemistry for the assessment of her-2/neu oncogene in archival material of breast carcinoma. *Acta Histochem Cytochem* 2008; 41:59-64.
27. Di Palma S, Collins N, Faulkes C, Ping B, Ferns G, Haagsma B, et al. Chromogenic in-situ hybridisation (CISH) should be an accepted method in the routine diagnostic evaluation of HER2 status in breast cancer. *J Clin Pathol* 2007; 60:1067-1080.
28. Ricardo SA, Milanezi F, Carvalho ST, Leitão DR, Schmitt FC. HER2 evaluation using the novel rabbit monoclonal antibody SP3 and CISH in tissue microarrays of invasive breast carcinomas. *J Clin Pathol* 2007; 60:1001-1005.
29. Gilcrease M, Woodward WA, Nicolas MM, Corley LJ, Fuller GN, Esteva FJ, et al. Even low-level HER2 expression may be associated with worse outcome in node-positive breast cancer. *Am J Surg Pathol* 2009; 33:759-767.
30. Gong Y, Sweet W, Duh YJ, Greenfield L, Tarco E, Trivedi S, et al. Performance of chromogenic in situ hybridization on testing HER2 status in breast carcinomas with chromosome 17 polysomy and equivocal (2+) herceptest results: a study of two institutions using the conventional and new ASCO/CAP scoring criteria. *Am J Clin Pathol* 2009; 132:228-236.
31. Rossi V, Sarotto I, Maggiorotto F, Berchiolla P, Kubatzki F, Tomasi N, et al. Moderate immunohistochemical expression of HER-2 (2+) without HER-2 gene amplification is a negative prognostic factor in early breast cancer. *Oncologist* 2012; 17:1418-1425.

Salus

Comparación de sistema de sellado de vasos y ligadura convencional en tiroidectomías.

Luis Moisés Castellanos Coronel¹, Jose Isidoro Rodríguez², Luis Moisés Castellanos Pinto³, Julio Castro Parra⁴, Aldo Reigosa Yániz⁵

RESUMEN

Cada día es más frecuente en la cirugía tiroidea, el uso de sistemas electromecánicos como método hemostático, en oposición a la hemostasia convencional. Se realiza un estudio comparativo entre el sistema de sellado de vasos sanguíneos LigaSure® y la hemostasia convencional con ligadura. Se analizaron 113 historias de pacientes sometidos a cirugía tiroidea, evaluando estudios preoperatorios, indicación quirúrgica, complicaciones intra y postoperatorias, reintervención, tiempo quirúrgico, días de hospitalización y resultados de anatomía patológica. Entre enero 2002 y diciembre del 2012, se realizaron 113 tiroidectomías; 52 con el método habitual de ligadura y en 61 pacientes se utilizó como método hemostático el LigaSure®. El promedio de edad fue de 41,3 y 46 años respectivamente; el diagnóstico fue de carcinoma papilar en 19,2% y 22,9%. El tiempo de duración del acto quirúrgico en el grupo de hemostasia convencional fue de 78,8 minutos y en el grupo con sellado de vaso de 74,4 minutos, con un drenaje postoperatorio de 85 y 71 cc para cada grupo. Los días de hospitalización fue 3,1 y 2,19. En cuanto a complicaciones: el hematoma post operatorio, con reintervención (2 casos en ligadura convencional, 1 con el LigaSure®); lesión del nervio recurrente laríngeo (1 caso en cada grupo), hipocalcemia transitoria (3 casos en el grupo convencional y 1 caso en el grupo de LigaSure®); un paciente ameritó traqueostomía en el grupo de LigaSure®. En conclusión, la hemostasia en la tiroidectomía utilizando el método de sellado de vasos con LigaSure®, permite la realización del acto quirúrgico con comodidad y seguridad, con una ligera ventaja que al utilizar métodos convencionales.

Palabras clave: Tiroidectomía, sellado vascular, LigaSure®, ligadura convencional.

ABSTRACT

Comparison of vessel sealing system and conventional ligation in thyroidectomy

Every day, it is more common in thyroid surgery, the use of electromechanical systems, as hemostatic method in thyroid surgery, as opposed to conventional hemostasis. A comparative study between blood vessel sealing system LigaSure® and conventional hemostasis with ligation was carried out. 113 patients records who underwent thyroid surgery, evaluating preoperative studies, surgical indication, intra and postoperative complications, reoperation, surgical time, days of hospitalization and pathological anatomy results were analyzed. Between January 2002 and December 2012, 113 thyroidectomies were performed; 52 with the usual ligation method and 61 patients with the LigaSure® hemostatic method. The average age was 41.3 and 46 years respectively; papillary carcinoma was diagnosed in 19.2% and 22.9%. The duration of surgery in the conventional hemostasis group was 78.8 minutes and 74.4 minutes in the vessel sealing group, with a postoperative drainage of 85 and 71 cc for each group. The days of hospitalization were 3.1 and 2.19. In terms of complications: postoperative hematoma with reoperation (2 cases in the conventional group and 1 case in the LigaSure® group); recurrent laryngeal nerve lesion (1 case in each group), transient hypocalcemia (3 cases in the conventional group and 1 case in the LigaSure® group); one patient required tracheostomy in the LigaSure® group. In conclusion, hemostasis in thyroidectomy using the LigaSure® vessel sealing method, allows the realization of surgery in comfort and safety with a slight advantage to conventional methods.

Key words: Thyroidectomy, vessel sealing, LigaSure®, conventional ligation.

INTRODUCCION

Las patologías tiroideas son conocidas desde la antigüedad, las primeras referencias al bocio se atribuyen al emperador chino Shen-Nung (2.838-2.698 a.C.), en cuyo libro Pen—Ts'ao Tsing o Tratado de las hierbas y las raíces, habla del uso del alga marina "sargassum" contra el bocio (1). Existe referencia a la cirugía de tiroides en el siglo VII, Pablo de Egina, un médico bizantino, describió el struma y su operación. La primera descripción fidedigna de una tiroidectomía es en el siglo X, cuando Albucasis (Abu l-qasim Jalaf Ibn al- Abbaa al-Zahrawi 936 – 1013) médico de Córdoba, bajo sedación con opio extrae un bocio. Igualmente, hay referencia de cirugía tiroidea en 1170 Rogerius Frugardi, de la escuela de Salerno, en 1.240, Gilbertus Anglicus de la escuela de Montpellier en Compendium Medicinæ y el profesor de Padua, Bruno Longoburgo en Chirurgia Magna (1.252) (2).

¹Departamento cirugía. Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad de Carabobo. Policlínico Bejuma.

²Departamento cirugía. Policlínico Bejuma.

³Departamento cirugía. Policlínico Bejuma

⁴Departamento de Ciencias Morfológicas. Escuela de Ciencias Biomédicas. Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad de Carabobo. Valencia.

⁵Centro de Investigaciones Médicas y Biotecnológicas de la Universidad de Carabobo. Policlínico Bejuma.

Correspondencia: Luis M. Castellanos Coronel.

E-mail: luismoisescc@hotmail.com

Recibido: Julio 2013 **Aprobado:** Abril 2014

La indicación quirúrgica para esa época estaba limitada a la insuficiencia respiratoria provocada por compresión mecánica de bocios gigantes con resultados desastrosos, casi siempre mortales. La tiroidectomía llega a ser una cirugía confiable y segura gracias al desarrollo técnico y a la visión de cirujanos pioneros, al uso del éter en 1846, la antisepsia en 1867, al uso de pinzas hemostáticas en 1870, al uso de anestesia local y la esterilización a vapor en 1880, que permitieron que cirujanos como Teodoro Billroth (1829-1894) y Teodoro Kocher (1841-1917) provocaran un cambio radical al realizar miles de cirugías con una técnica reglada y reducir la mortalidad de más del 50% al 1% (3).

A medida que se realizaba un mayor número de cirugías, empiezan a aparecer complicaciones. La primera de ellas, observada por Kocher, fue el hipotiroidismo, denominada por él como "Caquexia strumi privatización"; lesiones del nervio recurrente; también se describe la tetania postoperatoria. El fisiólogo francés Eugene Gley, en 1891, es quien descubre que la causa del hipotiroidismo es por resección de las glándulas paratiroides. Los primeros cirujanos en desarrollar nuevas técnicas para prevenir esta complicación y preservar las paratiroides fueron Anton Wolfer y Jan Mikulicz Radecki, alumnos de Billroth. Entre 1875 y 1904, Kocher había realizado 3.000 operaciones, la mortalidad para ese último año fue del 1%; en 1909 Kocher recibe el premio Nobel de medicina en reconocimiento a su trabajo en la fisiología, patología y cirugía de la glándula tiroidea (4).

En Venezuela la primera tiroidectomía fue realizada por Plácido Daniel Rodríguez Rivero en el año 1914, en Puerto Cabello (5).

Las complicaciones hoy en día son relativamente poco frecuentes, encontramos tasas de complicaciones variables, tales como: lesión transitoria del nervio recurrente de 1,1% a 5,5%; laringeo superior 3,7%; hipoparatiroidismo transitorio de 1,2% a 8,3%; permanente 0,2% a 4%; hemorragia 0,24% a 1,92%; traqueostomía 0 a 1,28% (6). En una revisión de 30.142 tiroidectomías, el sangrado postoperatorio se produjo en 519 pacientes (1,7 %) (7).

Para el control del sangrado intraoperatorio, en las distintas especialidades quirúrgicas, se han diseñado distintos dispositivos electromecánicos, el primero de ellos el electrobisturí (1930), y en años recientes, el coagulador de argon (ABC®), LigaSure®/Atlas (Valleylab), láser quirúrgicos, bisturí ultrasónico o armónico, bisturí cavitrón® (Compact Ultrasonic Surgical Aspirator), Tissuelink Floating Ball, Microtaze (coagulador tisular microondas).

De estos dispositivos, los más usados en cirugía tiroidea son el LigaSure®, introducido en el mercado en el año 1997 y el bisturí armónico en 1992. La primera publicación que hace referencia al uso del sistema de sellado de vasos, LigaSure®, en cirugía tiroidea, es del 2003 (6); desde entonces existen numerosos trabajos haciendo referencia

a su uso, en comparación con el método tradicional y con el bisturí armónico (8-15).

Los principios físicos en los cuales se sustenta la electrocirugía están ligados a las propiedades energéticas de las partículas elementales. La corriente eléctrica es un flujo de electrones y las variaciones en la energía de los electrones son radiadas en forma de energía electromecánica y viceversa (recepción y emisión); esto se debe a que el flujo de electrones tiene dificultad a su paso a causa de la resistencia que ofrecen los tejidos (impedancia) y cede energía en forma de calor. El generador bipolar LigaSure® es un sistema exclusivo de sellado de vasos, con salida de corriente de alta frecuencia y bajo voltaje controlada por un microprocesador. Actúa mediante una combinación de presión y energía de alta frecuencia sellando vasos de hasta 7 mm de diámetro, gracias a la desnaturalización del colágeno y la elastina que forman las paredes de los vasos, con el consiguiente sellado por fusión de la íntima, bloqueando totalmente el flujo sanguíneo; de esta forma, el área tratada alcanza una resistencia similar a la conseguida con una sutura o clip metálico, produciendo un sellado que soporta hasta el triple de la presión sistólica (16).

Cuando se utilizan instrumentos con electrocoagulación monopolar estándar, la amplitud del área con temperatura por encima de los 60°C llega a los 22 mm en pocos segundos. La principal ventaja teórica de LigaSure® sería el control automático de la energía liberada, la mínima lesión térmica por fuera de las pinzas del dispositivo (0,5-2mm) y la ausencia de necrosis tisular (16).

En el presente trabajo se realiza un estudio comparativo entre la tiroidectomía en la cual se utiliza como técnica de hemostasia la ligadura convencional con apoyo del electrobisturí y el uso de sellado de vaso con LigaSure®.

MATERIALES Y MÉTODOS

La muestra está representada por todos los pacientes que acudieron al Servicio de Cirugía del Hospital Distrital de Bejuma y al Policlínico Bejuma, desde enero del 2002 a diciembre del 2012, con indicación quirúrgica por diferentes patologías tiroideas, a los cuales se les practicó cirugía tiroidea con uso del sistema de sellado de vaso LigaSure® o el uso de ligadura convencional con apoyo de electrobisturí. En ese periodo se realizaron 113 tiroidectomías, 52 con la técnica convencional de hemostasia con ligadura y apoyo del electrobisturí (grupo A) y 61 con el uso del sistema de sellado (grupo B).

El estudio preoperatorio de todos los pacientes incluyó exámenes de rutina de laboratorio, pruebas tiroideas, ecografía de tiroide, evaluación cardiovascular, evaluación por endocrinología y cuando estaba indicado, punción aspirativa con aguja fina (PAAF). La cirugía fue realizada por tres cirujanos, tanto en el Hospital como el Policlínico Bejuma.

La técnica quirúrgica utilizada fue la siguiente: incisión de Kocher, transversa, de 4 a 6 cms, paralela a las líneas de la piel del cuello, a 2 cms, por encima de la horquilla esternal. Elaboración de colgajos de la piel, incluido el platismo, el superior hasta el borde superior del cartílago tiroides y el inferior hasta la horquilla esternal y fijación del colgajo superior, con punto de seda, al mentón. Disección de la línea media, separación de los músculos pre tiroideos y apertura de la cápsula quirúrgica. La tiroides se retrae hacia delante y medialmente y la vaina de la carótida lateralmente, creando tensión en las venas tiroideas media, la cual se liga, y se expone el área posterolateral, donde están situados el nervio laríngeo recurrente y las paratiroides.

Se toma la glándula en el polo superior con pinza de Babcock y se tracciona en sentido caudal y lateral, se identifica la glándula paratiroide superior, se identifican los vasos, en el grupo A se ligan con sutura 2 o 3 cero de Vycryl o seda, muy próximo a la glándula para evitar lesionar el nervio laríngeo superior, y en el grupo B se usa el sistema de sellado de vaso (LigaSure®). Se procede a identificar el nervio laríngeo recurrente, que entra en el músculo cricotiroideo a nivel del cartílago cricoides, pasando primero a través del ligamento de Berry y se continúa con su disección en el surco traqueoesofágico caudalmente al curso de la arteria tiroidea inferior (esta arteria, que irriga la paratiroides inferior, en el 80 % de los casos también irriga la superior, por lo que no debe ligarse en su tronco sino en sus ramas, bien cerca de la glándula, preservando sus ramas paratiroides), disección de polo inferior, ligadura de los vasos del polo inferior y se realiza hemostasia igual que en el polo superior.

Se continúa seccionando la adherencia entre la tiroides y la tráquea por el ligamento lateral, respetando la fascia pretraqueal; se usa bisturí o electrobisturí y como sistema alterno el ligasure. Se procede en igual forma del lado contrario, se deja dren portovac (1/8) con salida por contrabertura y cierre por plano (17-20).

Se analizó: edad de los pacientes, tipo de cirugía realizada, tiempo de duración de la misma, realización de punción aspirativa con aguja fina (PAAF), tiempo de realización de la ligadura con material de síntesis y con el uso del LigaSure®, días de hospitalización, drenaje post operatorio y resultados de anatomía patológica.

Los hallazgos se presentan en cuadros con frecuencias y porcentajes, utilizándose la t de Student y tablas de contingencia para establecer el Chi cuadrado. Se consideraron valores estadísticamente significativos cuando la $p < 0,05$.

RESULTADOS

Entre enero del 2002 a diciembre del 2012 se realizaron 113 tiroidectomías; el grupo de pacientes en quienes se realizó la técnica de hemostasia convencional con uso de ligadura incluyó 52 pacientes (grupo A) y el grupo con el sistema de sellado de vasos fue de 61 pacientes (grupo B). El promedio de edad fue de 41,3 años y de 46 años respectivamente. La

relación de sexo femenino: masculino fue de 20:1 (grupo A) y de 15,25:1 (grupo B). Los estudios preoperatorios (laboratorio, evaluación cardiovascular y ecografía) fueron realizados en todos los pacientes. La PAAF se realizó en 42% del grupo de sellado de vasos y en 33,3% en el grupo de hemostasia convencional. De las 113 tiroidectomías realizadas, 16 fueron subtotales, 12 de ellas en el grupo de la hemostasia con ligadura convencional.

El tiempo de estadía hospitalaria en el grupo A fue de 3,1 días y en el grupo B fue de 2,19 días. El drenaje por el portovac promedió de 85cc en el grupo A en contra de 71cc en el grupo B.

El tiempo de duración del acto quirúrgico en el grupo de hemostasia convencional (grupo A) fue de 78,8 minutos y en el grupo con sellado de vaso fue de 74,4 minutos (Tabla 1). Las diferencias entre los grupos A y B fueron estadísticamente significativas para los días de hospitalización y el tiempo quirúrgico. No así para el drenaje ($p > 0,05$).

El tiempo de realización de una ligadura con material de síntesis tuvo como promedio 35 segundos, mientras que la ligadura (sellado de vaso) con LigaSure® es de 6 segundos (medidos en 20 pacientes, 10 de cada grupo) y el promedio de ligaduras en una tiroidectomía total es de 14.

Tabla 1. Comparación de las características clínicas y quirúrgicas de pacientes con hemostasia convencional y hemostasia con sellado de vasos sanguíneos (LigaSure®).

	Grupo A (hemostasia convencional)	Grupo B (LigaSure®)	p
N (pacientes)	52	61	
Edad (años)	41,3	46	
Relación femenino:masculino	20:1	15,25:1	
% de pacientes con PAAF previa	33,3	42	
Tiroidectomía total	30	57	
Tiroidectomía subtotal	12	4	
Días de hospitalización	3,1	2,19	<0,001
Débito sangrado (cc)	85	71	0,192
Tiempo quirúrgico	78,8	74,4	0,009

PAAF: Punción aspirativa con aguja fina.

En cuanto a las complicaciones, se presentaron 3 sangrados post-operatorios que ameritaron reintervención, 2 en el grupo A, ambos con insuficiencia respiratoria aguda en las primeras 6 horas y a quienes se le abrió la herida en su habitación por lo urgente del caso, antes de ser llevados nuevamente a quirófano; a 1 paciente del grupo B, se le practicó traqueostomía en el post-operatorio inmediato, por traqueomalasia, y permaneció 7 días en terapia intensiva. A un paciente se le realizó rafia esofágica por sospecha de lesión esofágica y permaneció hospitalizado 7 días. Se presentaron hipocalcemias transitorias en 3 ocasiones, 2

en el grupo A y 1 en el grupo B. En la Tabla 2 se presentan las complicaciones observadas.

Tabla 2. Complicaciones observadas en el post-operatorio de las tiroidectomías.

Complicaciones	Grupo A n (%)	Grupo B n (%)
Traqueomalasia	0	1 (1,6%)
Traqueostomía	0	1 (1,6%)
Reintervención por sangrado	2 (3,9%)	1 (1,6%)
Hipocalcemia	3 (5,8%)	1 (1,6%)
Lesión permanente de nervio recurrente	1 (1,9%)	1 (1,6%)
Disfonía 6 meses	3 (5,8%)	1 (1,6%)
Disfonía 3 meses	1 (1,9%)	3 (4,8%)
Total	10 (19,6%)	9 (14,4%)

Grupo A: Ligadura convencional. Grupo B: Sellado de vasos (LigaSure®).

En cuanto a los resultados de anatomía patológica, los pacientes con carcinoma (todos de tipo papilar) fueron 19% en el grupo A y 22,9% en el grupo B; el porcentaje de tiroiditis fue de 14,2% y de 9,8% respectivamente (Tabla 3).

Tabla 3. Diagnósticos de las piezas de tiroidectomía.

Anatomía patológica	Grupo A n (%)	Grupo B n (%)
Hiperplasia nodular	25 (48,1)	28 (45,9)
Tiroiditis	6 (11,5)	6 (9,8)
Adenoma folicular	11 (21,5)	13 (21,3)
Carcinoma papilar	10 (19,2)	14 (22,9)

Grupo A: Ligadura convencional. Grupo B: Sellado de vasos (LigaSure®).

DISCUSIÓN

Las complicaciones de la tiroidectomía guardan una estrecha relación con la experiencia del cirujano, el tipo de patología tiroidea, el uso de una rigurosa técnica reglada, el uso de material quirúrgico y tecnología adecuada. De las complicaciones, el sangrado es una de las más importantes, porque además de ser una complicación en sí, favorece la aparición de las otras. Un campo quirúrgico exangüe permite una buena identificación de los nervios laríngeos y de las glándulas paratiroides. Promberger y cols. en Gran Bretaña hace una revisión de 30.142 tiroidectomías, en las que el sangrado postoperatorio se produjo en 519 pacientes (1,7%) (7). En el presente trabajo el sangrado postoperatorio, que ameritó reintervención fue de 1,6%.

Para lograr una hemostasia adecuada existen diferentes técnicas y dispositivos electromecánicos; el uso de sutura, clips, electrobisturí mono o bipolar, el bisturí armónico y el LigaSure® (16). Garas y cols. en un metanálisis de artículos

publicados entre enero de 2000 y junio de 2012 (35 estudios clínicos controlados aleatorizados en 2.856 pacientes), para evaluar la efectividad comparativa de tecnologías quirúrgicas en la cirugía de tiroides, encontraron que el bisturí armónico ocupó el primer lugar en cuanto a menor tiempo quirúrgico, seguido por LigaSure®, y ambos igualmente seguros en cuanto a complicaciones y días de hospitalización (21). Zarebczanen y cols. en 200 tiroidectomías utilizando el dispositivo LigaSure® y bisturí armónico reportan que ambos son seguros y sin diferencias en las complicaciones entre los dos dispositivos (14). El uso del sistema de sellado de vasos LigaSure® representa una ventaja al realizar la hemostasia y favorecer una cirugía con escaso sangrado, permitiendo una mejor disección, y además que la dispersión de calor y la posibilidad de lesión tisular circundante es mucho menor que con otros sistemas, representando menor posibilidad de daño a nervios y glándula paratiroides. Al no utilizar suturas o materiales metálicos para la ligadura se evita el riesgo de rechazo de material de síntesis y menor reacción tisular postoperatoria (6,11).

Durante la tiroidectomía es necesaria la elaboración de múltiples ligaduras, siendo que el procedimiento es más sencillo y más rápido con el sistema de sellado de vasos (promedio de 6 segundos) que con el nudo convencional (promedio 35 segundos), la reducción del tiempo quirúrgico es predecible. En diferentes publicaciones se señala mejoría en el tiempo quirúrgico, con una disminución de 10 a 40 minutos en esas distintas series (12,13,15,22). En nuestro trabajo la reducción del tiempo quirúrgico promedio fue de 4,4 minutos.

El número mínimo de vasos a ocluir (ligaduras) durante una tiroidectomía es:

4 pedículos (dos superiores y dos inferiores).

2 venas tiroideas medias.

4 vasos más (venas superficiales, del istmo o pretraqueales).

Cada una de ellas amerita: colocación de dos pinzas hemostáticas, sección del vaso y dos ligaduras, una proximal y una distal; en total serían 20 ligaduras con elaboración de nudos. Con un promedio de tiempo de 35 segundos en cada una, significan 700 segundos en total.

Con el LigaSure® el promedio de sellado y sección de un vaso es de 6 segundos, totalizando 120 segundos. El mínimo ahorro en tiempo quirúrgico, teóricamente, es de 580 segundos.

CONCLUSIONES

En nuestro trabajo vemos una disminución del tiempo quirúrgico y días de hospitalización, y en cuanto a complicaciones no existe aumento en el número de ellas por el uso del sistema de sellado de vaso LigaSure®. Este sistema permite la realización de una cirugía tiroidea con igual o mejores resultados que con la técnica convencional de ligadura de vasos.

La otra gran ventaja del sistema de sellado analizado es la comodidad y seguridad que brinda su uso; esto es difícil de evaluar porque es una variable subjetiva, pero a medida que se utiliza con más frecuencia existe mayor confianza y tranquilidad en el equipo de cirujanos.

El uso de nuevas tecnologías en la cirugía tiroidea, para el control de la hemostasia, como son los distintos instrumentos electromecánicos, entre ellos el LigaSure®, es necesario y conveniente.

REFERENCIAS

- Castillo OM. Bocio y cretinismo en España: aproximación histórica. Universidad Computense de Madrid, Facultad de Medicina. Cátedra de historia de la medicina. Tesis Doctoral. 1992.
- Dadan J, Nowacka A. A journey into the past, the history of thyroid surgery. *Wiad Lek* 2008; 61:88–92.
- Giddings AE. The history of thyroidectomy. *J R Soc Med* 1998; (Suppl 33):3–6.
- Becker WF. Presidential address: Pioneers in thyroid surgery. *Ann Surg* 1977; 185:493-504.
- Diez A, Venta G. Historia de los Presidentes de la Academia Nacional de Medicina. Primera etapa: de 1904 a 1944. *Gac Méd Caracas* 1999; 107:134-137.
- Pardal Refoyo JL. Sistemas de hemostasia en cirugía tiroidea y complicaciones. *Acta Otorrinolaringol Esp* 2011; 62:339-346.
- Promberger R, Ott J, Kober F, Koppitsch C, Seemann R, Freissmuth M, Hermann M. Risk factors for postoperative bleeding after thyroid surgery. *Br J Surg* 2012; 99:373-379.
- Cipolla C, Graceffa G, Sandonato L, Fricano S, Vieni S, Latteri MA. LigaSure in total thyroidectomy. *Surg Today* 2008; 38:495-498.
- Di Rienzo RM, Bove A, Bongarzone G, Palone G, Corradetti L, Corbellini L. Comparison of conventional technique, Ligasure Precise and Harmonic Focus in total thyroidectomy. *G Chir* 2010; 31:296-298.
- Dionigi G, Boni L, Rausei S, Frattini F, Ferrari CC, Mangano A, Leotta A, Franchin M. The safety of energy-based devices in open thyroidectomy: a prospective, randomised study comparing the LigaSure™ (LF1212) and the Harmonic® FOCUS. *Langenbecks Arch Surg* 2012; 397:817-823.
- Fujita T, Doihara H, Ogasawara Y, Shimizu N. Utility of vessel-sealing systems in thyroid surgery. *Acta Med Okayama* 2006; 60:93-98.
- Gac P, Cabané P, Amat J, Rodríguez F, Cardemil F, Parada F, Miranda E, Zamora R, CárdenasJP. Tiroidectomía sin ligaduras: evaluando Ligasure Precise®. *Rev Chil Cir* 2008; 60:127-131.
- Schiphorst AH, Twigt BA, Elias SG, van Dalen T. Randomized clinical trial of LigaSure versus conventional suture ligation in thyroid surgery. *Head Neck Oncol* 2012; 4:2.
- Zarebczan B, Mohanty D, Chen H. A comparison of the LigaSure and harmonic scalpel in thyroid surgery: a single institution review. *Ann Surg Oncol* 2011; 18:214-218 .
- Lepner U, Vaasna T. Ligasure vessel sealing system versus conventional vesselligation in thyroidectomy. *Scand J Surg* 2007; 96:31-34.
- Balagué C. Hemostasia y tecnología. *Energía. Desarrollo de las nuevas tecnologías. Cir Esp* 2009; 85:15-22.
- Bliss RD, Gauger PG, Delbridge LW. Surgeon's approach to the thyroid gland: surgical anatomy and the importance of technique. *World J Surg* 2000; 24:891-897.
- Dedivitis RA, Guimarães AV. Identificação do ramo externo do nervo laríngeo superior na tireoidectomia minimamente invasivo vídeo-assistida. *Braz J Otorhinolaryngol* 2005; 71:326-328.
- Pulido Cejudo A, Hurtado-López LM, Basurto-Kuba E, Cárdenas-del Olmo A, Muñoz-Solís O, Zaldívar-Ramírez FR, Gómez-Arciniega M, Rangel-Cruz ES. Sistematización de la técnica de tiroidectomía y su impacto en la morbilidad. *Cir Gen* 2004; 26:286-289.
- Peralta Pérez R, Fleites González G, Cassola S. J. Cirugía tiroidea: principios anatómicos y técnicos para reducir complicaciones. *Rev Cubana Oncol* 1999; 15:81-88.
- Garas G, Okabayashi K, Ashrafian H, Shetty K, Palazzo F, Tolley NS, Darzi A, Athanasiou T, Zacharakis E. Source Which Hemostatic Device in Thyroid Surgery? A network meta-analysis of surgical technologies. *Thyroid* 2013.
- O'Neill CJ, Chang LY, Suliburk JW, Sidhu SB, Delbridge LW, Sywak MS. Sutureless thyroidectomy: surgical technique. *ANZ J Surg* 2011; 81:515-518.



Moléculas de adhesión endotelial (ICAM-1) e inhibidor del activador del plasminógeno (PAI-1).

Milagros Espinoza^{1,2}, Susan Rojas³, Ulises Leal^{4,5}, Marian Nadales², Favio Martínez², Graciela Nicita^{1,2}

RESUMEN

Se ha demostrado que los factores de riesgo clásicos no explican por completo la ocurrencia de enfermedad cardiovascular en poblaciones estudiadas, por lo que nuevos marcadores podrían servir en la identificación de pacientes que podrían estar en riesgo. El objetivo del estudio fue relacionar los niveles de ICAM-1 y PAI-1 en pacientes estratificados según el riesgo cardiovascular global (RCVG), que asistieron a la consulta de Medicina Interna del Ambulatorio I San Diego, durante el período 2011 – 2012. Se trató de un estudio observacional, descriptivo, de corte transversal, de muestreo intencional, que incluyó 202 pacientes a los cuales se les aplicó una encuesta, se les midió presión arterial y circunferencia abdominal. Adicionalmente, se determinó en muestras de suero: glicemia, colesterol, HDL-c, LDL-c, ICAM-1, PAI-1, y se estratificaron según el riesgo cardiovascular global. Para establecer puntos de cortes de los parámetros ICAM-1 y PAI-1, se evaluaron 42 pacientes aparentemente sanos. Los resultados mostraron alteraciones en los parámetros: presión arterial sistólica (PAS), triglicéridos e ICAM-1 de la población en estudio, así como correlación entre ICAM-1 y PAI-1 con la edad y PAS. Al estratificar los pacientes según el riesgo cardiovascular global se encontró que 56,4% presentaron riesgo bajo; 36,6% riesgo moderado y 6,9% riesgo alto. Al comparar entre las categorías de riesgo cardiovascular global, se encontraron diferencias significativas para el ICAM-1 y el PAI-1, a medida que se incrementó el riesgo. Se requieren estudios prospectivos que corroboren los resultados obtenidos.

Palabras Clave: ICAM-1, PAI-1, riesgo cardiovascular global, enfermedad cardiovascular.

ABSTRACT

Endothelial adhesion molecules (ICAM-1) and plasminogen activator inhibitor (PAI-1).

It has been shown that traditional risk factors do not fully explain the occurrence of cardiovascular disease in the populations studied, so new markers could be used in identifying patients who may be at risk. The objective of the study was to relate the levels of ICAM-1 and PAI-1 in patients stratified by global cardiovascular risk, who attended the Internal Medicine consultation at San Diego Outpatient Centre I, during the period 2011-2012. This was an observational, descriptive, cross-sectional, purposive sampling study, which included 202 patients who were surveyed and measured their blood pressure and waist circumference. Additionally, glucose, cholesterol, HDL-c, LDL-c, ICAM-1, PAI-1, were determined in serum samples and were stratified according to the global cardiovascular risk. To set cut-off points of parameters ICAM-1 and PAI-1, 42 apparently healthy patients were assessed. The results showed changes in the parameters: systolic blood pressure (SBP), triglycerides and ICAM-1 of the study population as well as correlation between ICAM-1 and PAI-1 with age and PAS. When stratifying patients according to the global cardiovascular risk, it was found that 56.4% had low risk, 36.6% moderate risk and 6.9% high risk. When comparing among the global cardiovascular risk categories, significant differences were found for ICAM-1 and PAI-1, as the risk increased. Prospective studies are required to support the obtained results.

Key words: ICAM-1, PAI-1, global cardiovascular risk, cardiovascular diseases.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad cardiovascular (ECV) es la principal causa de morbilidad y mortalidad en occidente (1) y en Venezuela. Es una de las primeras causa de muerte diagnosticada con un 20,6%, según datos del Anuario de Mortalidad del año 2008 del Ministerio del Poder Popular para la Salud (2). Esta patología es un proceso multifactorial en cuya génesis participan de manera decisiva diversos factores de riesgo cardiovascular (FRC) (3).

Mucho se ha descrito sobre la relación entre las ECV y los FRC clásicos, tales como el tabaco, la diabetes mellitus, la hipertensión arterial, la obesidad, la hipercolesterolemia, entre otros (4). Sin embargo, en la última década han aparecido nuevos factores de riesgo emergentes, que parecen preceder los fenómenos aterogénicos y que se encuentran asociados con alteraciones de la coagulación, reducción de la fibrinólisis, remodelación cardiovascular, y proceso inflamatorio (5).

¹ Centro de Investigaciones Médicas y Biotecnológicas de la Universidad de Carabobo (CIMBUC)

² Departamento de Investigación y Desarrollo Profesional. Escuela de Bioanálisis – Valencia. Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad de Carabobo.

³ Ambulatorio Urbano I. San Diego. Valencia, Estado Carabobo.

⁴ Unidad de Atención Médica Integral de la Universidad de Carabobo (UAMI-UC).

⁵ Departamento de Bioquímica. Escuela de Ciencias Biomédicas y Tecnológicas. Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad de Carabobo.

Correspondencia: Milagros Espinoza.

E-mail: mespinoza@uc.edu.ve

Recibido: Diciembre 2013 **Aprobado:** Abril 2014

Últimamente, numerosos trabajos han recomendado la utilidad de la detección de algunas moléculas, entre las que destacan entre otras, las citoquinas (interleucinas: IL-1, IL-6), factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa), moléculas de adhesión intercelular (ICAM-1, ICAM-2, ICAM-3), molécula de adhesión vascular (VCAM-1), inhibidor de la activación del plasminógeno tipo 1 y 2 (PAI-1 y PAI-2) y proteína C reactiva (PCR) (6). Aunque no se conoce con precisión el papel exacto de cada uno de los factores antes mencionados, de alguna manera se encuentran involucrados en el proceso aterogénico (7).

Investigaciones previas han señalado la posible relación existente entre el ICAM-1 y la cardiopatía isquémica, así como con patologías como la enfermedad arteriosclerótica periférica o cerebral (8). Esta molécula puede ser liberada por el tejido dañado o inflamado como consecuencia de una proteólisis inespecífica, por lo que la detección de la misma refleja de cierto modo su expresión sobre la superficie endotelial, evidenciando una respuesta inflamatoria marcada, pudiendo ser de utilidad como un marcador de aterosclerosis temprana (9).

De igual manera, también se ha descrito que el inhibidor del activador del plasminógeno-1 (PAI-1), puede aumentar sus niveles en estados donde existe una menor actividad fibrinolítica, lo cual acelera los eventos ateroescleróticos, de allí que se hayan observado cifras elevadas de PAI-1 en diferentes eventos clínicos asociados a ECV (7).

Por otra parte, se conoce que la presencia de un solo factor de riesgo a la hora de valorar el riesgo individual de un paciente a sufrir una ECV no es determinante, debido a la posible existencia de otros factores que aumenten el riesgo a padecer dichas enfermedades. Recientemente, el Tercer Panel de Tratamiento de Adultos (ATP III) ha propuesto la valoración del riesgo cardiovascular global como práctica sistemática, ya que consiste en hacer un cálculo cuantitativo aproximado del riesgo de un individuo de padecer un episodio cardiovascular en 10 años, teniendo en cuenta al mismo tiempo todos los FRC que porta ese individuo (10).

No obstante, es importante conocer que a pesar que se ha descrito la relación directa entre los factores de riesgo clásicos y las ECV, existen pacientes con un riesgo aparentemente bajo que sufren cualquier tipo de evento cardíaco. Por lo tanto, la detección de otros marcadores emergentes, como el ICAM-1 o el PAI-1, podrían ser de gran ayuda para la estratificación del riesgo y en la mejora de los tratamientos dirigidos a poblaciones específicas (11), así como en decisiones terapéuticas basadas en todos los factores de riesgo que estén presentes, lo cual se traduciría en beneficios para todo un colectivo de pacientes abordados.

Se ha demostrado que los FRC clásicos no explican por completo la ocurrencia de enfermedad cardiovascular en

poblaciones estudiadas, por lo que nuevos marcadores podrían servir en la identificación de pacientes que podrían estar en riesgo (12). El objetivo del estudio fue relacionar los niveles de ICAM-1 y PAI-1 en pacientes estratificados según el riesgo cardiovascular global, que asistieron a la consulta de Medicina Interna del Ambulatorio I San Diego, durante el período 2011–2012.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio observacional, descriptivo, de corte transversal y de muestreo intencional (13), realizado en el Ambulatorio Urbano I de San Diego - Valencia, Estado Carabobo, Venezuela, durante el período comprendido entre Julio 2011 – Agosto 2012. Se solicitó consentimiento informado al paciente y contó con la aprobación del Comité de ética del centro (14).

La población incluyó a pacientes de ambos sexos mayores de 18 años. Se excluyeron aquellos pacientes con enfermedad crónica grave (insuficiencia hepática, insuficiencia renal, cáncer), alcohólicos, infecciones sistémicas, embarazo, enfermedades autoinmunes, enfermedad endocrinológica conocida, tratamiento con anticoagulantes orales, fiebre y patologías que puedan alterar su peso o talla como el hipotiroidismo.

El tamaño muestral fue por conveniencia y estuvo constituido por 202 sujetos escogidos de la población estudiada y que cumplieron con los criterios antes señalados, a los cuales se les aplicó una encuesta diseñada para la recolección de datos como la edad, los antecedentes familiares y personales de ECV, diabetes mellitus o hipertensión arterial, diagnósticos médicos, tratamiento actual y hábito de fumar.

Por otra parte, se consideraron 42 pacientes aparentemente sanos, con la finalidad de establecer puntos de cortes de los parámetros ICAM-1 y PAI-, los cuales fueron seleccionados de los que asistieron al centro ambulatorio para obtener certificado de salud, sin historia de enfermedad, infección reciente, fiebre y sin ningún tipo de tratamientos. Estos pacientes fueron seleccionados con características similares (mayores de 18 años y de ambos sexos) a la población de pacientes de estudio.

Adicionalmente, a los sujetos incluidos en la investigación se les midió la circunferencia abdominal (CA) utilizando una cinta métrica no expansible, graduada en milímetros (mm), considerando la medida en la zona media abdominal, entre la cresta ilíaca y el último arco costal (15).

La presión arterial (PA) se evaluó utilizando el método auscultatorio, con un instrumento calibrado, adecuadamente validado y de acuerdo con el protocolo internacionalmente aceptado (16). Los pacientes permanecieron sentados y en reposo en una silla durante al menos 5 minutos, con los pies en el suelo y el brazo a la altura del corazón. Se hicieron tres (03) tomas de la PA en posición sentada, separadas

por intervalos de 5 minutos entre cada toma, y se registró el promedio de los tres valores (16). La determinación de la PA y CA fue realizada por el personal de enfermería previamente entrenado. La enfermedad coronaria vascular se valoró por el médico especialista a través del electrocardiograma.

Se definió obesidad abdominal cuando la CA se encontró ≥ 102 cm en hombres y ≥ 88 cm en mujeres (24). Se estableció HTA cuando la cifra de presión sistólica fue >140 mmHg y/o la presión diastólica fue >90 mmHg para el momento del examen y/o cuando el individuo refirió tratamiento hipotensor (17).

Para establecer el hábito tabáquico, se definió como fumador aquel participante que fumó dentro de los cinco años previos a la evaluación (18), y aquel ex fumador con menos de cinco años de haber abandonado el hábito.

Posteriormente, a los pacientes incluidos en el estudio se les realizó una extracción de sangre venosa tras 12 horas de ayuno. No se utilizaron muestras lipémicas, hemolizadas o turbias. Todas las determinaciones sanguíneas fueron medidas en suero. La glicemia, colesterol y triglicéridos fueron medidos por métodos enzimáticos colorimétricos estandarizados en un analizador Stat Fax Omega IV. La concentración del HDL-c fue determinada empleando el método precipitante, utilizando el mismo analizador.

La determinación analítica del LDL-c se realizó por el método de precipitación con sulfato de polivinilo disuelto en polietilenglicol. Por diferencia entre el colesterol total y el determinado en el sobrenadante, se obtuvo el colesterol unido a las LDL-c.

Se consideró colesterol elevado >200 mg/dL; HDL-c bajo <40 mg/dL y <50 mg/dL para hombres y mujeres respectivamente; LDL-c de riesgo >130 mg/dL y triglicéridos séricos elevados ≥ 150 mg/dL (17).

Para las determinaciones de ICAM-1 y PAI-1, se utilizó el método de ensayos inmuno-absorbentes ligados a enzimas (ELISA de Sandwich) (19). Las concentraciones séricas de ICAM-1 y PAI-1 se midieron mediante estuches comerciales de enzimoanálisis (ELISA, R&D Systems, USA) y se llevaron a cabo de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Este ensayo implicó la reacción simultánea del ICAM-1 o PAI-1 presente en la muestra o estándar, con los dos anticuerpos monoclonales, dirigidos contra diferentes epítopes de la molécula en estudio. Las muestras para la determinación de ICAM-1 fueron diluidas 1:20, al momento del ensayo.

Para estimar el riesgo global de enfermedad cardiovascular (RCVG) se utilizó el sistema de puntaje de Framingham, que tomó en cuenta diferentes variables para generar un puntaje global que indicó el riesgo de sufrir un evento coronario en los siguientes 10 años. Se estratificó a la población

estudiada, clasificando a los sujetos como de riesgo bajo cuando se obtuvo un puntaje de $<10\%$, moderado de 10 a 20% y alto $>20\%$ (20).

Las variables que se consideraron para la estimación del RCVG fueron las siguientes: sexo, edad, fumador (si o no), diabetes (si o no), presión arterial sistólica y diastólica, tratamiento con antihipertensivo (si o no), colesterol total, HDL-c, LDL-c, triglicéridos, enfermedad coronaria vascular (si o no), glicemia en ayunas, historia familiar (si o no) y circunferencia abdominal.

Cuando la persona manifestó antecedentes personales de infarto al miocardio, angina de pecho, claudicación arterial intermitente, episodio cerebrovascular, procedimiento de revascularización coronaria o tratamiento con nitratos vasodilatadores, se consideró de riesgo alto.

Análisis Estadístico

Los análisis se llevaron a cabo con la ayuda del programa SPSS para Windows, versión 15.0. Se aplicó el test de Kolmogorov-Smirnov para conocer si las variables siguieron la distribución normal. Los datos de las variables categóricas se presentan como porcentajes y los de las variables continuas se muestran como media $\pm$ desviación estándar. Se utilizó el coeficiente de correlación lineal de Pearson para las variables continuas, mientras que para comparar las medias en los grupos estratificados según RCVG, se recurrió al análisis de varianza, utilizando test de Tukey como prueba post hoc. En el caso de no cumplirse los supuestos de aplicación del ANOVA se utilizó la prueba no paramétrica de Kruskal-Wallis. Para todas las pruebas se utilizó un valor de significación de $P<0,05$.

RESULTADOS

Se estudiaron un total de 202 pacientes de ambos sexos, con rango etario y promedio de edad entre 18 - 86 y $52\pm 14,2$ años, respectivamente. Del grupo total, 147 (72,8%) eran mujeres y 55 (27,2%) fueron hombres, con una media de edad de $51,6\pm 14,1$ años (mujeres) y $53,3\pm 14,5$ años (hombres) y sin diferencias significativas entre ambos grupos.

El autoreporte del paciente, reveló 2,5% diabéticos, 13,9% fumadores activos, 59,4% hipertensos, de los cuales 89,5% manifestaron tener tratamiento. Los sujetos con antecedentes familiares de infarto al miocardio y de insuficiencia cardíaca fueron de 0,5% respectivamente, y con hipertrofia del ventrículo izquierdo de 1,0%.

Las mujeres estudiadas presentaron obesidad abdominal y un HDL-c bajo (CA: $\pm 12,8$ cm y HDL-c: $36,2\pm 9,1$ mg/dL); mientras que los hombres, los valores se encontraron dentro del rango normal (CA: $96,1\pm 13,3$ cm y HDL-c: $41,2\pm 7,9$ mg/dL). La descripción general de las variables clínicas y bioquímicas estudiadas se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1. Descripción general de las variables clínicas y bioquímicas estudiadas (n=202)

Variables	Mínimo	Máximo	Media	DE
Edad (años)	18	86	52	14,2
Circunferencia abdominal (cm)	50	132	96,9	13,2
PAS (mmHg)	90	180	121,5	13,7
PAD (mmHg)	80	100	74,8	10,3
Glicemia (mg/dL)	67	193	87,4	14,5
Triglicéridos (mg/dL)	70	741	164,2	93,4
Colesterol Total (mg/dL)	77	347	177,6	43,9
HDL-c (mg/dL)	29	67	36,6	8,2
LDL-c (mg/dL)	51	255	108,6	40,1
ICAM-1 (ng/mL)	13	32,5	22,7	8,3
PAI-1 (ng/mL)	12	79	30,9	16,7

DE: Desviación estándar; PAS: Presión arterial sistólica; PAD: Presión arterial diastólica; HDL-c: Colesterol unido a la lipoproteína de alta densidad; LDL-c: Colesterol unido a lipoproteína de baja densidad; ICAM-1: molécula de adhesión intracelular-1; PAI-1: inhibidor del activador del plasminógeno-1.

A partir de los valores séricos encontrados en los 42 pacientes aparentemente sanos estudiados, se calcularon los percentiles 25 y 75, de tal manera de establecer puntos de corte que sirvieran de referencias para ICAM-1 y PAI-1 para este tipo de población estudiada, encontrándose que dichos valores oscilaron entre 10,7 – 19,5 ng/mL y 2,0 – 47,0 ng/mL, respectivamente. Los valores de las medias encontradas para ambos parámetros, en estos pacientes aparentemente sanos, fueron 14,0 ng/mL para ICAM-1 y de 22,9 ng/mL para PAI-1. De acuerdo a los puntos de corte establecidos se pudo observar que la muestra en general presentó un promedio alterado para los parámetros PAS, triglicéridos e ICAM-1.

En la Tabla 2, se observa el análisis de correlación lineal de Pearson entre las variable estudiadas, con el ICAM-1 y PAI-1, encontrándose correlación positiva débil entre ICAM-1 y PAI-1 con la PAS. Una correlación más fuerte se evidenció entre la edad, con el ICAM-1 y el PAI-1.

Al estratificar los pacientes según el riesgo cardiovascular global, se encontró que 114 (56,4%) presentaron riesgo bajo; 74 (36,6%) riesgo moderado y sólo 14 (6,9%) mostró riesgo alto.

La Tabla 3 muestra la relación de los promedios de ICAM-1 y PAI-1, de acuerdo al RCVG. Al comparar entre las categorías de RCVG, se encontraron diferencias significativas para ambas variables, es decir, a medida que se incrementó el riesgo, también se incrementaba la variable.

Tabla 2. Correlación de ICAM-1 y PAI-1 con las variables estudiadas

Parámetro	ICAM-1		PAI-1	
	r	P	r	P
Edad (años)	0,734	0,000*	0,690	0,001*
Circunferencia de Cintura (cm)	0,161	0,052	0,234	0,070
PAS (mm de Hg)	0,455	0,001*	0,588	0,003*
PAD (mm de Hg)	0,124	0,066	0,100	0,089
Glicemia (mg/dL)	0,123	0,081	0,144	0,050
Triglicéridos (mg/dL)	0,179	0,011	0,153	0,053
Colesterol Total (mg/dL)	0,308	0,060	0,283	0,100
HDL-c (mg/dL)	-0,092	0,193	-0,088	0,333
LDL-c (mg/dL)	0,272	0,089	0,458	0,234

PAS: Presión arterial sistólica; PAD: Presión arterial diastólica; HDL-c: Colesterol unido a la lipoproteína de alta densidad; LDL-c: Colesterol unido a lipoproteína de baja densidad; ICAM-1: molécula de adhesión intracelular-1; PAI-1: inhibidor del activador del plasminógeno-1.

Tabla 3. Valores representativos (media $\pm$ desviación estándar) de las variables estudiadas (ICAM-1 y PAI-1), de acuerdo al riesgo cardiovascular global (RCVG)

Parámetros	RCVG bajo	RCVG Moderado	RCVG alto	P
ICAM-1 (ng/mL)	16,6 $\pm$ 3,7 ^a	20,8 $\pm$ 3,1 ^b	25,1 $\pm$ 3,2 ^c	0,000*
PAI-1 (ng/mL)	23,3 $\pm$ 12,7 ^a	37,3 $\pm$ 15,2 ^b	57,9 $\pm$ 10,0 ^c	0,000*

ICAM-1: molécula de adhesión intracelular-1; PAI-1: inhibidor del activador del plasminógeno-1; RCVG: riesgo cardiovascular global. Letras diferentes (a,b,c), indican promedios que difieren significativamente entre las categorías de riesgo cardiovascular.

DISCUSIÓN

Se ha demostrado que no hay factor de riesgo individual que sea un buen predictor de acontecimientos cardiovasculares cuando es analizado aisladamente. Sin embargo, la evaluación y valoración de la magnitud de la interacción entre los distintos factores de riesgo provee información y una herramienta útil y sencilla.

El presente estudio revela una importante frecuencia (59,4%) de pacientes que manifestaron ser hipertensos, lo cual refleja que este factor de riesgo es uno de los principales motivos de consulta en la práctica médica, ya que en su mayoría recibían tratamiento.

Las ECV siguen siendo la principal causa de muerte de muchos países, e incluso en Venezuela. No obstante, se ha demostrado que algunos individuos de la población que padecen una ECV, suelen no presentar factores de riesgo cardiovascular clásicos, por lo que en estos pacientes resulta inminente explorar nuevos biomarcadores (21).

Estudios realizados por Macías y cols (22), ponen de manifiesto la existencia de valores elevados de ICAM-1 y VCAM-1 soluble, en pacientes con infarto agudo al miocardio, observando un patrón característico de liberación de estas moléculas de adhesión, que se elevaron en la fase aguda del daño isquémico miocárdico, momento en que el flujo sanguíneo coronario está disminuido. Las moléculas de adhesión como el ICAM-1, es secretado como consecuencia de la activación de las células endoteliales, y consideradas en la actualidad, marcadores emergentes de aterosclerosis (23).

En este orden de ideas, los valores de ICAM-1 encontrados en la población aparentemente sana estudiada, van de 10,70 – 19,49 ng/mL. Investigaciones han demostrado que valores incrementados de ICAM-1, podrían ser un indicio de proceso inflamatorio vascular, secundario a aterosclerosis, ya que se ha referido que la molécula ICAM-1 puede ser liberada (específica e inespecíficamente) por el tejido dañado o inflamado, como consecuencia de una proteólisis inespecífica (24).

Un hallazgo encontrado fue que las mujeres estudiadas presentaron obesidad abdominal y HDL-c bajo. En contraste, Aráuz-Hernández y cols (25), en un estudio sobre circunferencia abdominal y riesgo cardiovascular encontraron que el promedio de la circunferencia abdominal en las mujeres, en todos los grupos de edad estudiados, las ubicó en la categoría de alto riesgo, lo que permitió identificar de manera práctica y no invasiva, a la población en riesgo, sugiriendo que este parámetro podría ser incluido en intervenciones locales de prevención y promoción de la salud, del primer nivel de atención. En cuanto al HDL-c bajo, está ampliamente demostrado que es un factor de riesgo de enfermedad coronaria y de muerte por causa cardiovascular (26) e incluso se ha encontrado vinculado también con una mayor incidencia de cáncer de mama (27).

De igual manera, se pudo observar que la muestra de pacientes estudiados mostró valores más altos de ICAM-1, pero no de PAI-1. Particularmente, el ICAM-1 se expresa en las células endoteliales activadas, en respuesta a citoquinas

pro-inflamatorias, de forma paralela a la migración leucocitaria. Se ha descrito, que la activación de la microcirculación es el principal componente de la respuesta inflamatoria (22).

La observación anterior podría explicar que los valores elevados de ICAM-1 en la presente investigación, pueden deberse a que se trata de un marcador que se eleva de manera precoz, en pacientes que cursan con un estado inflamatorio sub-clínico; mientras que los valores de PAI-1, podría incrementarse en estados más avanzados de la enfermedad. Lares y cols (28), tampoco mostraron alteraciones del PAI-1 en pacientes diabéticos, lo cual explicaron debido a que el PAI-1 es susceptible a diferentes drogas y tratamientos.

Además de valores incrementados de ICAM-1, también la PAS y los triglicéridos se observaron aumentados. Lo anterior pone de manifiesto la presencia de varios factores de riesgo en la población estudiada y la vulnerabilidad de la misma. Estudios poblacionales han demostrado que la coexistencia de múltiples factores de riesgo, se convierten en un factor sinérgico sobre la morbilidad y mortalidad por enfermedad cardíaca en el adulto (29). Es por ello que se debe buscar promover la identificación e intervención de factores de riesgo, antes de que se establezcan en forma permanente, ya que la prevención es más sencilla y económica que el tratamiento posterior.

Por tal motivo, es necesario identificar los grupos más influenciados para poder establecer medidas preventivas que busquen modificar dichos hábitos, y así minimizar los efectos perjudiciales en el momento actual y futuro con el fin de conseguir una mejor calidad y mayor expectativa de vida.

Se observó correlación positiva entre ICAM-1 y la PAS. Targher y cols (30), también encontraron un aumento de las concentraciones de ICAM-1, relacionado con la PAS. Asimismo, se evidenció correlación positiva tanto del ICAM-1 y PAI-1, con la edad. Este fenómeno se debe no solamente a que la edad es un componente importante del puntaje de Framingham, sino que también durante las últimas décadas, se ha propuesto que el proceso aterosclerótico coronario, se acentúa con los años y posee un componente inflamatorio (31). Esto se debe a que los componentes liberados durante este proceso, como las moléculas de adhesión celular (ICAM-1) o de fibrinólisis como el PAI-1, desencadenan procesos inmunológicos e inflamatorios que condicionan la génesis, el desarrollo, la transformación y la evolución de las placas ateroscleróticas coronarias (32).

Al estratificar los individuos estudiados de acuerdo al RCVG, se pudo observar que la mayoría de ellos (56,4%) presentaron riesgo bajo, seguido de un 36,6% con riesgo moderado.

En este orden de ideas, es importante resaltar, que aproximadamente la mitad de los pacientes que sufren un infarto de miocardio no presentan los factores de riesgo convencional identificable. Lo anterior ha renovado e impulsado a que se investigue los mecanismos alternativos que expliquen la génesis y evolución de las placas

ateroscleróticas, así como su relación con el proceso inflamatorio (33). La aparición en sangre de diversas sustancias provenientes de los procesos inflamatorios puede emplearse en la actualidad, y mucho más en el futuro, como marcadores de riesgo y de lesión vascular latente, sub-clínica (34). Por consiguiente, su conocimiento será imprescindible y su aplicación clínica obligada en la medicina cardiovascular de los próximos años.

Esta investigación reveló que a medida que aumenta la concentración de ICAM y PAI-1, también se incrementa el riesgo cardiovascular global de estos pacientes. De acuerdo a este resultado, un aspecto que debe tenerse en cuenta, es que la molécula de adhesión celular (ICAM-1), posee un rol dominante en la iniciación del proceso aterosclerótico, y puede servir como reflejo de activación endotelial, molécula marcadora del proceso inflamatorio vascular crónico, y predictor de la incidencia de enfermedad cardiovascular (35). Por su parte, el mecanismo por el cual se asocia a la fibrinólisis y con ella al PAI-1, en la patogénesis de las enfermedades cardiovasculares aun no está claro. Autores como Lacoviello y cols. (36), han señalado una actividad fibrinolítica mayor, con tendencia a la hipercoagulación en pacientes con factores de riesgo como la hipertensión arterial y cuyo hallazgo sugiere que la fibrinólisis puede jugar un papel importante en la patogénesis de las complicaciones cardiovasculares.

También se pudo observar, que el promedio obtenido para las moléculas ICAM-1 y PAI-1 en los pacientes estudiados, se encontró alterado en los sujetos con RCVG alto; mientras que en los RCVG moderado, sólo el promedio de ICAM-1 estuvo alterado, lo cual podría sugerir que la concentración sérica de ICAM-1, se eleva precozmente en pacientes con RCVG. Se ha demostrado en estudios como el de Gearing y cols (37), que la concentración de moléculas de adhesión en suero como el ICAM-1, tiene una estrecha relación con el número de factores de riesgo para la enfermedad cardiovascular, que coinciden en un mismo paciente.

Se concluye que los pacientes estudiados presentaron niveles aumentados de ICAM-1, y triglicéridos, así como una PAS ligeramente incrementada, con una mayor frecuencia de bajo RCVG. Se observó una correlación positiva entre ICAM-1 y PAI-1, con la edad y la PAS. También se evidenció relación significativa entre el ICAM-1 y PAI-1 con el RCVG, y que la molécula de ICAM-1 comienza a alterarse en RCVG moderado. Se requieren estudios prospectivos que corroboren los resultados obtenidos.

REFERENCIAS

1. Cho EJ, Kim JH, Sutradhar S, Yunis C, Westergaard M. Reduction in cardiovascular risk using a proactive multifactorial intervention is consistent among patients residing in Pacific Asian and non-Pacific Asian regions: a CRUCIAL trial subanalysis. *Vasc Health Risk Manag.* 2014; 10:145-156.
2. Ministerio para el Poder Popular para la Salud. Anuario de mortalidad 2008. Gobierno Bolivariano de Venezuela. Dirección general de epidemiología, dirección de información y estadística de salud. Caracas. Mayo 2010.
3. Lahoz C y Mostaza J. La aterosclerosis como enfermedad sistémica. *Rev Esp Cardiol.* 2007; 60:184-195.
4. Periard D, Hayoz D. Cardiovascular markers. *Rev Med Suisse.* 2009; 5: 308-311.
5. Ridker PM, Brown NJ, Vaughan DE, Harrison DG, Mehta JL. Established and emerging plasma biomarkers in the prediction of first atherothrombotic events. *Circulation.* 2004; 109:IV6-19.
6. Schnabel RB, Yin X, Larson MG, Yamamoto JF, Fontes JD, Kathiresan S, et al. Multiple inflammatory biomarkers in relation to cardiovascular events and mortality in the community. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2013; 33:1728-1733.
7. Aso Y. Plasminogen activator inhibitor (PAI)-1 in vascular inflammation and thrombosis. *Front Biosci.* 2007; 12: 2957-2966.
8. Beltrán A, Naranjo N, Penabad C, Sironi M, Rodríguez G, Garrido G y cols. Vimang y mangiferina inhiben la expresión de ICAM-1 en células endoteliales estimuladas con citocinas proinflamatorias. *Rev Cubana Invest Bioméd.* 2003; 22:164-173.
9. Oelsner EC, Pottinger TD, Burkart KM, Allison M, Buxbaum SG, Hansel NN, et al. Adhesion molecules, endothelin-1 and lung function in seven population-based cohorts. *Biomarkers.* 2013; 18:196-203.
10. Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA.* 2001; 285:2486-2489.
11. Lopes-Virella M, Carter R, Gilbert G, Klein R, Jaffa M, Jenkins A, et al. Risk Factors Related to Inflammation and Endothelial Dysfunction in the DCCT/EDIC Cohort and Their Relationship With Nephropathy and Macrovascular Complications. *Diabetes Care.* 2008; 31:2006-2012.
12. Romuk E, Jagosz J, Skrzep-Poloczek B, Wojciechowska C, Strojek K, Sędek L, Birkner E. Evaluation of VCAM-1 and PAI-1 concentration in diabetes mellitus patients. *Diabetologia.* 2008; 8:85-88.
13. Ramírez, T. *Cómo hacer un Proyecto de Investigación.* Segunda Edición. 2004. Caracas: Panapo de Venezuela, C.A.
14. De Roy, PG. Helsinki and the Declaration of Helsinki. *World Med J.* 2004; 50:9-11.
15. Lohman TG, Roche AF, Martorell R. Anthropometric standardization reference manual. Champaign, IL: Human Kinetics Books; 1988.
16. Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *JAMA.* 2003; 289:2560-2572.

17. Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Final Report. *Circulation*. 2002; 106:3143-3421.
18. Babor TF, Higgins- Biddle JC, Saunders JB, Monteiro MG. AUDIT, The Alcohol Use Disorders Identification Test. 2a ed. Geneva: World Health Organization; 2001.
19. Gross MD, Bielinski SJ, Suarez-Lopez JR, Reiner AP, Bailey K, Thyagarajan B, et al. Circulating soluble intercellular adhesion molecule 1 and subclinical atherosclerosis: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults Study. *Clin Chem*. 2012; 58:411-420.
20. Marrugat J, D'Agostino R, Sullivan L, Elosua R, Wilson P, Ordovas J, et al. An adaptation of the Framingham coronary heart disease risk function to European Mediterranean areas. *J Epidemiol Community Health*. 2003; 57:634-638.
21. Ezzai M, López AD, Rodgers A, Van der Hoorn S, Murray CJ. Comparative Risk Assessment Collaborating Group. Selected major risk factors and global and regional burden of disease. *Lancet*. 2002; 360:1347-1360.
22. Macías C, Villaescusa R, Del Valle L, Boffil V, Cordero G, Hernández A, y cols. Moléculas de adhesión endoteliales ICAM-1, VCAM-1 y E-selectina en pacientes con síndrome coronario agudo. *Rev Esp Cardiol*. 2003; 56:137-144.
23. Gerszten RE, Wang TJ. The search for new cardiovascular biomarkers. *Nature*. 2008; 451:949-952.
24. Postadzhiyan AS, Tzontcheva AV, Kehayov I, Finkov B. Circulating soluble adhesion molecules ICAM-1 and VCAM-1 and their association with clinical outcome, troponin T and C-reactive protein in patients with acute coronary syndromes. *Clin Biochem* 2008; 41:126-133.
25. Arauz-Hernández A, Guzman-Padilla Sonia, Rosello-Araya, M. La circunferencia abdominal como indicador de riesgo de enfermedad cardiovascular. *Acta méd. costarric [online]*. 2013; 55: 122-127.
26. Tehrani DM, Gardin JM, Yanez D, Hirsch CH, Lloyd-Jones DM, Stein PK, et al. Impact of inflammatory biomarkers on relation of high density lipoprotein-cholesterol with incident coronary heart disease: cardiovascular Health Study. *Atherosclerosis*. 2013; 231:246-251.
27. Furberg AS, Veierod MB, Wilsgaard T, Bernstein L, Thune I. Serum High-Density Lipoprotein Cholesterol, Metabolic Profile, and Breast Cancer Risk. *J Nat Cancer Inst*. 2004; 19:1152-1160.
28. Lares, M; Castro, J; Brito, S y Obregon, O. Evaluación de un marcador de inflamación vascular vcam-1 y su asociación con factores protrombóticos en una población normal y otra con diabetes tipo 2. *AVFT*. 2006; 25:92-95.
29. International Lipid Information Bureau (ILIB)-Venezuela. Definición de términos, Determinación e importancia del riesgo cardiovascular global, Clasificación de los factores de riesgo. En: J.I. Arocha (Coordinador editorial). II Consenso Nacional para el manejo del paciente con dislipidemia. Fotoprin, CA. Caracas 2005, pp.25-35.
30. Targher G, Bonadonna RC, Alberiche M, Zenere MB, Muggeo M, Bonora E. Relation between soluble adhesion molecules and insulin sensitivity in type 2 diabetic individuals: role of adipose tissue. *Diabetes Care*. 2001; 24:1961-1966.
31. Fontes JD, Yamamoto JF, Larson MG, Wang N, Dallmeier D, Rienstra M, et al. Clinical correlates of change in inflammatory biomarkers: The Framingham Heart Study. *Atherosclerosis*. 2013; 228:217-223.
32. Deneva-Koycheva TI, Vladimirova-Kitova LG, Angelova EA, Tsvetkova TZ. Serum levels of sCAM-1, sVCAM-1, sE-selectin, sP-selectin in healthy Bulgarian people. *Folia Med (Plovdiv)*. 2011; 53:22-28.
33. Garcia-Buenoa L y Kaski J. Marcadores inmunológicos en la enfermedad coronaria. *CARDIOCORE* 2010; 45:18-21.
34. Derhaschnig U, Testori C, Riedmueller E, Aschauer S, Wolzt M, Jilma B. Hypertensive emergencies are associated with elevated markers of inflammation, coagulation, platelet activation and fibrinolysis. *J Hum Hypertens*. 2013; 27:368-373.
35. Martín-Ventura J, Blanco-Colio L, Tuñón J, Muñoz-García B, Madrigal-Matute J, Moreno J, et al. Biomarkers in cardiovascular medicine. *Rev Esp Cardiol*. 2009; 62:677-688.
36. Iacoviello L, Agnoli C, De Curtis A, Di Castelnuovo A, Giordanela MC, Krogh V, et al. Type 1 plasminogen activator inhibitor as a common risk factor for cancer and ischaemic vascular disease: the EPICOR study. *BMJ Open*. 2013; 3: e003725.
37. Gearing AJ, Hemingway I, Pigoott R, Hughes J, Rees AJ, Cashman SJ. Soluble forms of vascular adhesion molecules, E- Selectina, ICAM-1 and VCAM-1: Pathological significance. *Ann NY Acad Sci*. 2010; 667:324-331.

Salus

Estilo de vida de un grupo de escolares obesos de Valencia.

Nerkis Angulo¹, Sobeida Barbella de Szarvas², Harold Guevara³, Yaira Mathison⁴, Dora González⁵, Ana Hernández⁵

RESUMEN

La obesidad tiene en su desarrollo un componente ambiental vinculado al sedentarismo y a hábitos dietéticos que favorecen el depósito de masa grasa. El objetivo de la investigación fue describir el estilo de vida de un grupo de escolares obesos de Valencia. Se realizó un estudio descriptivo-comparativo con un grupo control bajo un diseño no experimental, transeccional, en 160 niños prepúberes (88 obesos y 72 eutróficos), que acudieron al Ambulatorio El Concejo, de la Universidad de Carabobo y al servicio de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica de la Ciudad Hospitalaria "Dr. Enrique Tejera" de Valencia, entre Enero a Noviembre de 2011. Se evaluaron datos socio-demográficos, antropometría a través del índice de masa corporal, antecedentes personales y familiares, conductas y hábitos de alimentación, dieta y actividad física. Para el análisis estadístico se utilizaron cuadros de distribución de frecuencias con valores absolutos y porcentajes y las pruebas paramétricas y no paramétricas requeridas. Se encontró que los eutróficos recibieron más lactancia materna exclusiva y menos artificial ($p<0,05$). El antecedente familiar de obesidad fue más frecuentes en los obesos ($p<0,05$). Los obesos tenían una velocidad para comer más rápida y prefirieron más los alimentos chatarra que los eutróficos ($p<0,05$). Se observó mayores promedios de consumo de calorías y de grasas, así como mayor sedentarismo en los obesos ($p<0,05$). El menor consumo de lactancia materna, el antecedente familiar de obesidad, algunas conductas y hábitos alimentarios, la dieta que consumieron y la menor actividad física, identificaron un estilo de vida no saludable en estos escolares obesos.

Palabras clave: Estilo de Vida, Escolares, Obesidad.

ABSTRACT

Lifestyle of a group of obese children located in Valencia

Overview obesity is developing an environmental component linked to sedentary lifestyle and dietary habits that favour the deposit of fat mass. The objective of the research was to describe the lifestyle of a group of obese children located of Valencia. Was a descriptive-comparative study with a group control under a non-experimental design, transactional, 160 prepubertal children (88 obese and eutrophic 72) who came to the ambulatory Council, of the University of Carabobo and gastroenterology and Pediatric Hospital city nutrition service "Dr. Enrique Tejera" of Valencia, between January to November 2011. Socio-demographic data were evaluated with anthropometry through the index of body mass, personal and family history, behaviors and habits of food, diet and physical activity. Frequency distribution boxes with absolute values and percentages and required parametric and non-parametric tests, were used for statistical analysis. It was found that the eutrophic received more exclusive and less artificial breastfeeding ($p<0,05$). The family history of obesity was most common in the obese ($p<0,05$). Obese had a speed to eat faster and more preferred food scrap to the eutrophic ($p<0,05$). It was observed higher average consumption of calories and fat as well as more sedentary in the obese ($p<0,05$). Lower consumption of breastfeeding, the family history of obesity, some behaviors and eating habits, the diet who consumed and less physical activity identified an unhealthy lifestyle in these obese children.

Key words: Lifestyle, Children, Obesity.

INTRODUCCION

La infancia es una etapa de especial importancia, ya que durante la misma los niños adquieren comportamientos de su entorno que van configurando creencias y actitudes de sus conductas futuras. Por ello resulta decisivo evitar la adopción de hábitos nocivos y promover aquellos que favorezcan una vida saludable, en esta época de la vida (1).

Entre las posibles causas de la obesidad se tienen modificaciones en el estilo de vida. La virtual desaparición de la actividad física y la fácil accesibilidad de alimentos energéticamente densos, han propiciado un balance energético positivo, el cual sostenido en el tiempo genera un incremento en la adiposidad corporal. El 95% de los casos de obesidad tienen en su desarrollo un componente ambiental vinculado al sedentarismo y a hábitos de alimentación que favorecen el balance positivo de energía y el depósito paulatino de masa grasa.

¹ Dpto. de Ciencias Morfológicas y Forenses de la Escuela de Ciencias Biomédicas y Tecnológicas (ECBT), Universidad de Carabobo (UC). Unidad de Investigación en Gastroenterología y Nutrición Pediátrica UC.

² Cátedra de Pediatría UC. Unidad de Investigación en Gastroenterología y Nutrición Pediátrica UC.

³ Dpto. de Salud Pública. Escuela de Salud Pública y Desarrollo Social. UC.

⁴ Cátedra de Farmacología. Escuela José María Vargas. Universidad Central de Venezuela

⁵ Dpto. de Ciencias Morfológicas y Forenses, ECBT, UC.

Correspondencia: Nerkis Angulo

E-mail: nerkis_a@hotmail.com

Recibido: Diciembre 2013 **Aprobado:** Abril 2014

El Instituto Nacional de Nutrición de Venezuela (INN) reportó en el 2010, una prevalencia de 9,56 % de obesidad en la población entre 7 y 17 años de edad (2). La Organización Mundial de la Salud (OMS) reconoció que la prevalencia creciente de la obesidad infantil, se asocia fundamentalmente a dietas no saludables y a la escasa actividad física, pero no está relacionada únicamente con el comportamiento del niño, sino también con el desarrollo social y económico y las políticas en materia de agricultura, transportes, planificación urbana, medio ambiente, educación, procesamiento, distribución y comercialización de los alimentos (3).

Los niños obesos tienden a seguir siendo obesos en la edad adulta y por ello tienen más probabilidades de padecer precozmente enfermedades cardiovasculares y diabetes. Para prevenir la obesidad es necesario identificar estilos de vidas no saludables desde etapas muy tempranas de la vida y realizar las correctivos necesarios (4).

El objetivo de este trabajo fue describir el estilo de vida de un grupo de escolares obesos de la ciudad de Valencia.

METODOLOGÍA

Estudio descriptivo-comparativo con un grupo control bajo un diseño no experimental, transeccional realizado en 160 niños (88 obesos y 72 controles) entre 7 y 11 años de edad, que acudieron al Ambulatorio El Concejo de la Universidad de Carabobo (UC) y al servicio de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica de la Ciudad Hospitalaria "Dr. Enrique Tejera" (CHET) de Valencia, entre Enero-Noviembre de 2011. Esta investigación fue realizada previa información y posterior autorización de los padres de los niños. La muestra fue obtenida intencionalmente, el grupo en estudio en el ambulatorio el Concejo y en el servicio de nutrición pediátrica de la CHET y el grupo control en el ambulatorio El Concejo.

Grupo en estudio:

Criterios de inclusión:

- Obesidad exógena: Se realizaron pruebas tiroideas (T4 libre, TSH) y cortisol plasmático, para descartar patologías tiroideas e hipercortisolismo.
- Índice de masa corporal (IMC): $> p. 97$ (5).
- Maduración sexual Tanner I, prepúberes (6).

Criterios de exclusión: Presencia de patología tiroidea, suprarrenal y renal.

Grupo control: Criterios de inclusión:

- Eutróficos, sanos
- Edad, entre 7 y 11 años
- Tanner I.

Se evaluaron:

1) Datos socio-demográficos:

- Nombre completo, edad cronológica, sexo.
- El nivel socioeconómico, se determinó por el método Graffar-Méndez Castellano (7), cuya clasificación es la

siguiente: Estrato I (clase alta), Estrato II (clase media alta), Estrato III (clase media baja), Estrato IV (pobreza relativa), Estrato V (pobreza crítica).

2) Antecedentes:

Personales:

Peso al nacer. Alimentación durante el primer año de vida: Lactancia materna exclusiva, Lactancia mixta (leche materna, mas leche entera de la vaca) y Lactancia artificial (leche entera de la vaca), clasificada como: formula infantil y leche completa. Edad de inicio de la leche entera de la vaca, inicio de ablactación y destete.

Edad de inicio de la obesidad: Se refiere al tiempo desde cuando la madre percibió el aumento de peso del escolar, considerándose prolongado un tiempo igual o mayor a 5 años.

Familiares: Padres, hermanos y abuelos con obesidad, diabetes tipo 2 (DM-2), hipertensión arterial (HTA), enfermedad cardiovascular de inicio temprano (menor de 50 años), dislipidemia y accidente cerebro-vascular.

3) Evaluación antropométrica. Las mediciones fueron realizadas por el investigador previamente entrenado. Se utilizaron:

Peso: Se midió con una balanza de pie (marca Detecto). El participante en posición ortostática, colocado en el centro de la balanza, con los pies juntos y los brazos a lo largo del cuerpo. Se registró en Kilogramos.

Talla: Fue medida en un estadiómetro vertical Detecto, con la cabeza alineada siguiendo la línea del trago, la espalda tocando el soporte posterior, la cabeza en el plano de Frankfort. Se registró en centímetros.

IMC: Peso/estatura^2 : Para su interpretación se usó como referencia los criterios de la OMS, 2007 (5), quien señala como:

- Obesidad $> p 97$
- Sobrepeso $> p 85$ a $\leq p 97$
- Eutrófico $\geq p 15$ a $\leq p 85$

4) Evaluación de la maduración sexual: Realizada por el investigador previamente entrenado en la metodología de Tanner y Marshall, determinada por las características de glándula mamaria, vello axilar y pubiano en las niñas y tamaño de genitales, características de vello axilar y pubiano en los varones (6).

5) Evaluación del estilo de vida: se consideraron:

Conductas alimentarias: velocidad para comer (rápido, lento, normal), sitio donde come (escuela, casa), lugar de la casa donde come (mesa o habitación), comen viendo televisión, comen en la mesa solo o acompañados.

Hábitos alimentarios: rechazos y preferencias de alimentos, número de comidas principales y meriendas, quien prepara los alimentos.

Hábito intestinal: Se refiere si las evacuaciones fueron diarias, cada 2-3 días y más de 3 días.

Dieta: Fue analizada por el investigador previamente

entrenado en la aplicación de la técnica. Se valoró, a través de tres recordatorios de 24 horas (dos recordatorios de día de semana y uno de fin de semana). Se determinó el consumo de energía por kilocalorías (Kcal) y gramos de proteínas, grasas y carbohidratos, utilizando la tabla de composición de alimentos para uso práctico del Instituto Nacional de Nutrición, Dirección Técnica – División de Investigación en Alimentos, de la revisión de 1999 (8). De acuerdo a los datos arrojados por la tabla, se procedió al cálculo específico de cada alimento y totalizar las Kcal, proteínas, grasas y carbohidratos ingeridos.

- Actividad física: Para valorar la actividad física (AF), se utilizó el test clínico que evalúa la calidad de la AF del niño obeso del Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos (INTA) de la Universidad de Chile (9). Este test evalúa hábitos de AF en escolares de 6 a 16 años, durante la semana (lunes a viernes). De las actividades del fin de semana solo se consideran las actividades deportivas programadas. El cuestionario contiene 5 categorías:

1. Horas diarias acostado.
2. Horas diarias de actividades sentadas.
3. Número de cuadras caminadas diariamente.
4. Horas diarias de juegos recreativos al aire libre.
5. Horas semanales de ejercicios o deportes programados.

Cada categoría tiene un puntaje de 0 a 2, de tal forma que el puntaje total va de 0 a 10. Valoración: AF: Insuficiente: 0-3 punto, Regular: 4-6 puntos, Excelente: 7-10 puntos. Además, se evaluaron la presencia y acceso a canchas deportivas en las escuelas y en las comunidades donde habitan, deporte que practican, frecuencia por semana, si es programado y medio de traslado a la escuela.

Análisis estadístico: Se realizaron cuadros de distribución de frecuencias con valores absolutos y porcentajes. Se estableció la tendencia central y su dispersión alrededor del promedio, usando la desviación estándar (DE). Se comprobó la normalidad o no de la distribución de la muestra con la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Se compararon las medias a través de la prueba t de Student para muestras independientes y se compararon proporciones con la prueba Z. La significancia estadística se estableció con un nivel del 5% ($p < 0,05$). Se empleo el paquete de análisis estadístico SPSS versión 19.

RESULTADOS

El promedio de edad de los escolares obesos fue de 9,51 años y el de los eutróficos 9,39 años. Se encontró igual distribución para el sexo masculino ($n=44$), como para el femenino ($n=44$) en los escolares obesos. Mientras, que la mayoría 56,9% ($n=41$) de los escolares eutróficos pertenecían al sexo masculino, sin diferencias estadísticamente significativas, con el femenino. Con respecto al Graffar, tanto la mayoría de los obesos, 88,7% ($n=78$), como de los eutróficos 79,2% ($n=57$), correspondieron al estrato III-IV, sin diferencias estadísticamente significativas entre los grupos.

El grupo en estudio presentó un promedio de 5,11 años de obesidad con una DE de 2,82. El promedio de peso al nacer de los obesos fue de 3,41 gr, con una DE de 0,65 y el de los eutróficos de 3,12 gr con una DE de 0,52 gr, sin diferencias estadísticamente significativas con los obesos.

Tabla 1. Distribución de la muestra, según el tipo de lactancia ingerida en el primer año de vida.

Lactancia	Obesos (n=88)		Eutróficos (n=72)	
	n	%	n	%
Exclusiva	7	8,0	15	20,8*
Artificial	11	12,5*	2	2,8
Mixta	70	79,5	55	76,38
Total	88	100	72	100

* $p < 0,05$

Tanto los escolares obesos como los eutróficos, recibieron en su mayoría lactancia mixta en el primer año de vida, sin diferencias estadísticamente significativa entre ambos grupos. Entre los escolares que recibieron lactancia materna exclusiva, hubo predominio estadísticamente significativo de los eutróficos ($Z=2,12$; $p < 0,05$) y entre quienes recibieron lactancia artificial la proporción de obesos fue significativamente mayor ($Z=1,95$; $p < 0,05$) (Tabla 1).

Tabla 2. Distribución de la muestra según alimentación en el primer año de vida.

		≤6m		>6m		No tomó		Total	
		n	%	n	%	n	%	n	%
Inicio de FI	Obesos	51	57,95	18	20,45	19	21,59	88	100
	Eutróficos	42	58,33	4	5,55	26	36,11	72	100
Inicio LC	Obesos	16	18,18	71	80,68	1	1,13	88	100
	Eutróficos	18	25,00	51	70,83	3	4,16	72	100
Destete	Obesos	20	22,72	57	64,77	11	12,50	88	100
	Eutróficos	27	37,50	43	59,72	2	2,77	72	100
Ablactación	Obesos	32	36,36	56	63,63	0	0	88	100
	Eutróficos	44	61,11	28	38,88	0	0	72	100

FI: fórmula infantil LC: leche completa.

Tanto los obesos como los eutróficos iniciaron fórmulas infantiles en su mayoría, a los 6 meses de edad o antes. La leche completa en ambos grupos fue iniciada en su mayoría, después de los 6 meses. En los dos grupos el destete ocurrió mayormente después de los 6 meses, sin diferencias significativas. Los obesos en su mayoría iniciaron significativamente la ablactación después de los 6 meses, mientras que los eutróficos antes de los 6 meses ($Z=2,96$; $p < 0,05$) (Tabla 2).

Tanto los obesos como los eutróficos en su mayoría, iniciaron la ablactación con sopa, 51,1% ($n=45$) y 48,6% ($n=35$) respectivamente, seguido de jugos de frutas 26,1% ($n=23$) y 26,4% ($n=19$). Los obesos iniciaron la ablactación

con menos frutas (6,8% / 8,3%) y mas arepas y cereales (10,9%/16,6%) que los eutróficos, pero sin diferencias estadísticamente significativas.

En relación a los antecedentes familiares la obesidad fue significativamente el más frecuente en los obesos (69 de 88, 78,40%), con una diferencia estadísticamente significativa respecto a los eutróficos (28 de 72, 38,88%), siendo $Z=4,93$ y $p<0,001$. Seguido de la HTA con 70,45% sin diferencia estadísticamente significativa, con los eutróficos (75%).

La dislipidemia representó el 46,59% en los obesos, sin diferencias significativas con los eutróficos (41,66%). El antecedente de DM-2 fue más frecuente en los eutróficos (51,38%) sin diferencia estadísticamente significativa, con los obesos (39,72%).

Tabla 3. Distribución de la muestra según conductas alimentarias.

	Obesos		Eutróficos	
	n	%	n	%
Sitio de Comida				
Casa	42	47,7	38	52,8
Casa y Escuela	46	52,2	34	47,2
Total	88	100	72	100
Lugar de la casa				
Mesa	39	44,3	39	54,2
Habitación	49	55,7	33	45,8
Total	88	100	72	100
Comida/TV				
Si	70	79,5	53	73,6
No	18	20,5	19	26,4
Total	88	100	72	100
Acompañamiento de comida				
Solo	43	48,9	28	38,9
Acompañado	45	51,1	44	61,1
Total	88	100	72	100

En la tabla 3, se observó que no hay diferencias significativas entre las conductas alimentarias en ambos grupos en relación al sitio donde comen, al lugar de la casa donde realizan la comida, así como si comen o no viendo televisión, o comen acompañados o solo. Los escolares obesos 65,9% ($n=58$), tenían una velocidad para comer mas rápida que los eutróficos 31,9% ($n=23$), con una diferencia estadísticamente significativa ($Z=4,12$; $p<0,001$).

La preparación de los alimentos en ambos grupos la realizaron las madres, un 84,7% la madre de los obesos y un 76,2% la de los eutróficos. La mayoría de los escolares obesos, 93,2% y todos los eutróficos (100%), realizaron 3 comidas principales. Los obesos realizaron más meriendas (84,09%) que los eutróficos (79,16%), pero sin diferencias estadísticamente significativa.

Tabla 4. Distribución de la muestra de acuerdo a preferencias y rechazos de alimentos.

	Obesos		Eutróficos	
	n	%	n	%
Alimentos preferidos				
Alimentos chatarra	13	14,8*	2	2,8
Alimentos preparados en el hogar	48	54,5	67	93,1*
Alimentos chatarra y preparados en el hogar	27	30,7	3	4,2
Total	88	100	72	100
Alimentos que rechazan				
Granos	21	23,9	15	20,8
Sopas	3	3,4	2	2,8
Ensaladas	34	38,6	20	27,8
Arroz, pasta, pan	2	2,3	1	1,4
Carne, pollo, pescado	9	10,2	7	9,7
Granos y ensaladas	4	4,5	6	8,3
Nada le disgusta	15	17,0	21	29,2
Total	88	100	72	100

* $p<0,05$

Aunque ambos grupos prefirieron alimentos preparados en el hogar, el porcentaje en el grupo eutróficos fue mayor, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($Z=5,21$; $p<0,05$). Los obesos prefirieron más los alimentos chatarra, que los eutróficos con una diferencia estadísticamente significativa ($Z=2,32$; $p<0,05$).

Los alimentos que más rechazaron ambos grupos fueron las ensaladas y granos (Tabla 4). En relación al hábito intestinal no se encontró diferencia entre ambos grupos, en su mayoría tanto los obesos (75%) como los eutróficos (80,6%), tenían evacuaciones diarias.

Tabla 5. Distribución de la muestra de acuerdo al consumo de calorías y nutrientes.

		Media	DE
Calorías (Kcal)	Obesos	1720,53*	391,58
	Eutróficos	1594,62	324,16
Proteínas (gr)	Obesos	59,29	17,76
	Eutróficos	59,99	17,87
Grasas (gr)	Obesos	67,24*	21,18
	Eutróficos	60,27	19,56
Carbohidratos (gr)	Obesos	233,64	59,83
	Eutróficos	217,84	51,63

Se encontró mayores promedios de consumo de calorías ($t=2,18$; $p<0,05$) y de grasas ($t=2,14$; $p<0,05$), por los obesos con una diferencia estadísticamente significativa. No encontrándose diferencias significativas en relación al consumo de proteínas y carbohidratos entre los grupos (Tabla 5).

Tabla 6. Distribución de las muestras según valoración de la actividad física.

	Obesos		Eutróficos	
	n	%	n	%
Actividad física				
Insuficiente	85	96,6*	59	81,9*
Regular	3	3,4	12	16,7
Excelente	0	0	1	1,4
Total	88	100	72	100

Los dos grupos presentaron en su mayoría una actividad física insuficiente, siendo la frecuencia de esta situación significativamente mayor entre los obesos ($Z=2,81$; $p<0,05$) (Tabla 6).

El 93,2% de los obesos y 94,4% de los eutróficos realizaron educación física en la escuela. El 81,8% de los obesos y el 84,7% de los eutróficos tenían canchas deportivas en sus escuelas, mientras que en las comunidades donde habitan, existían más canchas deportivas para los eutróficos (65,3%), que para los obesos (40,9%) con una diferencia estadísticamente significativa ($Z=2,91$; $p<0,05$). Así mismo 11 niños iban a las canchas en sus comunidades, correspondiendo un 2,3 % a los obesos y un 12,5 % a los eutróficos con una diferencia estadísticamente significativa, de más acceso para los eutróficos ($Z=2,23$; $p<0,05$).

El deporte en la escuela no fue programado. De los 14 obesos que hacían deporte en la escuela, un 5,7% practicaban básquet, 5,7% fútbol y 4,5% kikinbol. Mientras que de los 7 eutróficos que realizaron deporte en la escuela, el 5,6% practicó kikinbol, 2,8% gimnasia y 1,4% fútbol. El deporte que más practicaron ambos grupos fuera de la escuela fue el béisbol, correspondiendo el 13,6% a los obesos y el 11,1% a los eutróficos, seguido de la natación con un 8% y 8,3% respectivamente.

De los 30 obesos que practicaron deporte fuera de la escuela el 83,3% es programado. La mayoría (80%) practicaban con una frecuencia de dos o tres veces/semanal, un 13,3% diariamente y el 7,6% una vez a la semana. En relación a las horas semanales de actividad deportiva, la mayoría (53,33%) realizaban deporte 6 o más horas semanales, el 36,6% 4 horas semanales y un 10% 2 horas semanales. De los 20 eutróficos que realizaron deporte fuera de la escuela, el 100% es programado. Con una frecuencia de dos o tres veces semanales el 55%, diario el 35% y una vez/semanal el 10%. En relación a las horas/semanales de actividad deportiva, el 60% realizaron 6 o más horas semanales, un 25% 4 horas/semanales y un 15% 2 horas semanales.

La mayoría de los escolares veían televisión o usaban los video-juegos, por 4 horas o más. Correspondiendo un 87,5% a los obesos y un 79,2% para los eutróficos, sin diferencias estadísticamente significativas entre los grupos. Los obesos en sus hogares tuvieron más acceso (60,2%)

a video-juego que a las computadoras (44,3%). Mientras que los eutróficos, tuvieron más acceso a la computadora (55,6%) que a los video-juegos (41,7%).

Tanto, los obesos como los eutróficos fueron en su mayoría a la escuela caminando, sin diferencia estadísticamente significativas, correspondiendo a los obesos el 62,5% y a los eutróficos el 54,2%. La mayoría de los obesos (63,63%) caminaban de 1- 4 cuadras y la mayoría de los eutróficos (56,4%) caminaban entre 5-10 cuadras ($p>0,05$).

DISCUSIÓN

En los países de América Latina las cifras de obesidad han aumentado en la medida que estos se han “occidentalizado” en su estilo de vida, aumentando el consumo de alimentos chatarra con alto contenido calórico y simultáneamente disminución de la actividad física. Estos cambios en el estilo de vida, también afectan a los niños (10). No se encontró diferencia en la presentación de la obesidad en cuanto al sexo, al igual que algunos autores (11,12) y a diferencia de otros que reportan, predominio en varones a la edad escolar (13,14) o mayor prevalencia en el sexo femenino hasta los 8 años de edad (15,16).

Los obesos prepúberes de este estudio correspondieron a estratos socioeconómicos bajos, poniendo en evidencia la coexistencia de la obesidad entre los grupos menos favorecidos económicamente, por el alto precio de los alimentos saludables y el menor costo de los alimentos chatarra, que favorecen un mayor consumo de estos últimos (17,18). Estos resultados, apoyan el planteamiento de la OMS que muchos países de ingresos bajos y medianos, están afrontando una doble carga de morbilidad, es decir mientras continúan luchando con los problemas de las enfermedades infecciosas y la desnutrición, ahora también experimentan un aumento en los factores de riesgo de contraer enfermedades no transmisibles como la obesidad y el sobrepeso, en particular en los entornos urbanos como se observó en este estudio (19).

En los países latinoamericanos, los lactantes son más propensos a recibir una lactancia materna insuficiente o nula (19), de manera similar se evidenció que los obesos, recibieron menos lactancia materna exclusiva que los eutróficos. Los niños alimentados al pecho materno muestran tasas de crecimiento de peso más lentas que los niños alimentados en forma artificial y ello puede contribuir a un menor riesgo de obesidad posterior. Algunos estudios señalan, que los niños alimentados con lactancia mixta consumen 20 por ciento más de calorías totales por días, que aquellos con lactancia materna exclusiva, por lo que es necesario identificar a los niños que crezcan en percentiles superiores para corregir la sobrealimentación (20,21).

En lo que respecta a las conductas alimentarias, no reflejaron la atribución señalada por la literatura en ambos grupos, sobretudo en relación a la influencia de ver televisión. La

televisión es un poderoso medio que forma parte de la cultura y ofrece al niño una amplia gama de mensajes relacionados con la comida, fomentando la selección de alimentos, el comer constantemente y promueve el sedentarismo (22, 33). Los obesos tenían una velocidad de alimentación más rápida, esto pudiera ser expresión de un estado de ansiedad, donde el masticar se transforma en una forma de reducir esta ansiedad y se come como mecanismo compensador (24).

En relación a los hábitos alimentarios, los obesos no realizaron más comidas principales que los eutróficos, aunque tomaron mas meriendas pero no significativamente. Los obesos consumieron más calorías y grasas, lo cual estuvo en concordancia con su preferencia por consumir alimentos chatarra, ricos en grasas saturadas y ácidos grasos trans y el rechazo de alimentos más nutritivos (ensaladas y granos), en un porcentaje mayor que los eutróficos. Resultados afines a los referidos por la OMS, quienes indicaron que en los países latinoamericanos los niños están expuestos a alimentos hipercalóricos ricos en azúcar y sal y pobres en micronutrientes, sobre todo por falta de consumo de frutas y vegetales, las cuales por su aporte de fibras y antioxidantes son importantes en la prevención de la enfermedad cardiovascular (19, 25).

Se evidenció un estilo de vida más sedentario en los obesos, condición que en nada favorece una buena calidad de vida (4). Esta situación pudiera estar influenciada por fallas en la política deportiva gubernamental, debido a que existían canchas deportivas en las escuelas, pero el tiempo dedicado a la educación física no fue suficiente y los pocos obesos que realizaban deportes en las escuelas lo hacían de manera no programada, sumado a que en las comunidades donde habitan hay pocas canchas deportivas y mucha inseguridad. Así mismo los pocos obesos que practicaban deporte fuera de la escuela, no lo hacían diariamente y la actividad deportiva se convirtió en un factor adicional de consumo de alimentos no nutritivos.

La diferencia en la valoración de actividad física entre ambos grupos, estuvo dada por el número de cuerdas que caminaban diariamente para trasladarse a la escuela, debido a que el caminar es una rutina diaria, mientras que el deporte y la educación física al no ser practicada diariamente no influyeron en esta valoración. La actividad física debe practicarse con regularidad, para poder incrementar la producción de óxido nítrico endotelial (efecto antiproliferativo, vasodilatador y antitrombótico), mejorar la perfusión y oxigenación tisular, disminuir marcadores de inflamación, aumentar el metabolismo basal e incrementar la sensibilidad a la insulina (26,27).

Todos los sujetos en estudio tuvieron obesidad de evolución prolongada, lo cual evidenció la falta de percepción de los padres hacia la obesidad como enfermedad, tal como ha sido señalado por otros investigadores (28,29). Es indispensable

que la familia adquiera conciencia de la obesidad como enfermedad, por lo general los padres y familiares también son obesos como sucedió en este estudio. Se sabe que la herencia tiene un papel importante, los hijos de padres obesos tienen mayor probabilidad de ser obesos que los niños de padres no obesos 10:1, pero también una familia obesa es el modelo a seguir por estos niños, y generalmente tienen hábitos y conductas de alimentación que favorecen el consumo energético aumentado y mayor riesgo cardiovascular (30-32).

La personalidad, los valores y hábitos, tienden a formarse durante el proceso de maduración y socialización pudiendo después aparecer cambios, pero relativamente pequeños. Por ello la importancia, de promover un estilo de vida saludable en la edad escolar, que estimule el consumo de vegetales y frutas y estimule la actividad física, ya que tendrá una influencia poderosa sobre la salud en la vida adulta.

Financiamiento. Proyecto financiado por el Concejo de Desarrollo Científico y Humanístico de la UC. (CDCH).

REFERENCIAS

1. Pérez B. Deporte y actividad física desde la perspectiva de la antropología física. *An Venez Nutr* 2006; 19(2):83-88.
2. Instituto Nacional de Nutrición (INN). Sobre peso y obesidad en Venezuela (Prevalencia y factores condicionantes). Caracas: Colección Lecciones Institucionales 2013. [en línea] [accesado 15 May 2014]. Disponible en: <http://www.inn.gob.ve/pdf/libros/sobrepeso.pdf>.
3. Organización Mundial de la Salud (OMS). Estrategia mundial sobre régimen alimentario, actividad física y salud. [en línea]. [accesado 15 May 2014]. Disponible en: http://www.who.int/dietphysicalactivity/childhood_why/es/
4. Pérez B, Landaeta M, Arroyo E, Marrodán M. Patrón de actividad física, composición corporal y distribución de la adiposidad en adolescentes venezolanos. *An Venez Nutr* 2012; 25(1):5-15.
5. WHO tables for ages (5-19 years). [en línea]. [accesado 4 Abr 2011]. Disponible en: http://www.who.int/growthref/who2007_bmi_for_age/en/.
6. Izaguirre de Espinoza I, López de Blanco M. Evaluación del crecimiento y la maduración física. En: *Nutrición Pediátrica*. 1ª.ed. Caracas: Editorial Médica Panamericana; 2009. p.10.
7. Méndez Castellano H, Méndez MC. Sociedad y estratificación. Método Graffar –Méndez Castellano, Fundacredesa. Caracas, Venezuela, 1994.
8. Instituto Nacional de Nutrición (INN). Tabla de composición de alimentos. Caracas: (Serie Cuadernos Azules; N° 52); 1999.
9. Godard C, Rodríguez M, Díaz N, Lera L, Salazar G, Burrows R. Valor de un test clínico para evaluar actividad física en niños. *Rev Méd Chile* 2008; 136 (9): 1155-1162.

10. Zambrano R, Colina J, Valero Y, Herrera H, Valero J. Evaluación de hábitos alimentarios y estado nutricional en adolescentes venezolanos. *An Venez Nutr* 2013;26(2):86-94.
11. Macías-Tomei C, Landaeta-Jiménez M, Bosch V, Méndez Castellano H. Perfil antropométrico, bioquímico y de presión arterial en escolares obesos de Caracas, según estrato social. *Arch Venez Puer Ped* 2002; 65(2):50-61.
12. González A, Vila J, Guerra C, Quintero O, Dorta M. Estado nutricional en niños escolares. Valoración clínica, antropométrica y alimentaria. [en línea] *MediSur* 2010 [accesado 4 feb 2012]; 8 (2). Disponible en: <http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S172>
13. Angulo N, Barbella de Szarvas S, López M, Castro C. Índice de masa corporal, dislipidemia e hiperglicemia en niños obesos. *Comunidad y Salud* 2009; 7(1):1-7.
14. Ramírez I, Bellabarba S, Paoli-Valeri, M. Frecuencia de obesidad y sobrepeso en escolares de la zona urbana de Mérida-Venezuela. *Rev. Venez. Endocrinol. Metab* 2004; 2(3):16-2.
15. Pajuelo J, Canchari E, Carrera J, Leguía D. La circunferencia de la cintura en niños con sobrepeso y obesidad. *Anales de la Facultad de Medicina. Universidad Nacional Mayor de San Marcos*. [en línea]. [accesado 5 May 2011]. Disponible en: <http://redalyc.uaemex.mx/src/inicio>.
16. Velásquez M, Villalobos L, Manzanero N, Valera L, Loida N, Blanco N, Merino G, Pérez M.. Obesidad en niños y adolescentes: experiencia del servicio de endocrinología pediátrica del Hospital "J.M. de Los Ríos". *Arch Venez Puer Ped* 2003; 66(3):23-29.
17. Jiménez A. Obesidad, diabetes y pobreza: costo e implicaciones. *Revista ciencia de la academia mexicana de ciencia*. [en línea] 2007 [accesado 5 May 2011]; 58 (2). Disponible en: <http://revistaciencia.amc.edu.mx/>
18. Herrera M, Velásquez J, Rodríguez G, Berrisbeitia M, Abreu N, Zambrano Y y col. Obesidad en escolares venezolanos y factores de riesgo para el desarrollo de diabetes tipo 2. *An Venez Nutr* 2013; 26(2):95-105.
19. Organización Mundial de la Salud. Obesidad y el sobrepeso. [en línea], Centro de prensa; 2010 [accesado 10 Ene 2012]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/es/index.html>
20. Mardones F. Obesidad en la niñez en Chile: un tema pendiente. Centros de políticas públicas Universidad de Chile. [en línea] 2010 [accesado 4 Feb 2012]; Disponible en: <http://politicaspubblicas.uc.cl/media/publicaciones/pdf/2011012611>
21. Calderón JC, Zita A. Aterosclerosis, estrés oxidativo y actividad física: Revisión. *Invest. clín* 2008; 49(3): 397- 410.
22. Moreno A, Toro L. La televisión, mediadora entre consumismo y obesidad. *Rev Chil Nutr* 2009;36(1):46-52.
23. Ponce G, Sotomayor S, Salazar T, Bernal M. Estilos de vida en escolares con sobrepeso y obesidad en una escuela primaria de México, D.F. *Revista Enfermería Universitaria ENEO-UNAM* 2010;7(4) 21-28.
24. Dias-Ensina D, Enríques Sandoval D. Obesidad infantil, ansiedad y familia *Bol Clin Hosp Infant Edo Son* 2007;24(1): 22-26.
25. Campos I. Factores de riesgo modificables para enfermedad cardiovascular en niños. *An Venez Nutr* 2010;23 (2):100-107.
26. Orozco R, Molina R. Actividad física, recreación y salud en el adulto mayor. *Revista Inter Sedes* 2003;3 (4): 63-71.
27. Machado-Ponte L, Mejías A. Dislipidemia en el niño, niña y adolescente. En: Machado-Ponte L, Izaguirre-Espinoza I, Santiago R (eds). *Nutrición Pediátrica*. Editorial Médica Panamericana. C.A. Caracas, Venezuela. 2009; p 273-300.
28. Angulo N, Barbella S, López M, Castro C. Índice de masa corporal, dislipidemia e hiperglicemia en niños obesos. *Comunidad y Salud* 2009; 7(1):1-7.
29. Lara B, Flores Y, Alatorre M, Sosa R, Cerda R. Percepción materna de sobrepeso-obesidad infantil y riesgos de salud en Nuevo Laredo, Tamaulipas, México. *Salud Pública Mex* 2011; 53:258-263.
30. Cruz ML, Weigensberg MJ, Huang TTK, Ball G, Shaibi GQ, Goran MI. The metabolic syndrome in overweight hispanic youth and the role of insulin sensitivity. *JCEM* 2004; 89:108-113.
31. Zarzalejo Z. Manejo nutricional del niño y el adolescente obeso. *ALAN*. [en línea] 2011 [accesado 5 May 2011]. Disponible en: <http://www.slan.org.ve/publicaciones/completas/manejo>
32. Barja S, Arteaga A, Acosta AM, Hodgson MI. Resistencia insulínica y otras expresiones del síndrome metabólico en niños obesos chilenos. *Rev Med Chile* 2003; 131:259-268.

Salus

Oculomicosis: una infección subestimada en Venezuela.

Margarita Rodríguez Durán¹, Fernando Gómez Daza²

RESUMEN

Venezuela, debido a su localización geográfica, clima y situación social, tiene el perfil para que las enfermedades oculares de origen fúngico se presenten. Aunque, en el país, la incidencia y prevalencia de las oculomicosis no ha sido suficientemente documentada, la mayoría de los oftalmólogos han tenido que atenderla en su consulta tanto pública como privada. La queratitis micótica es la forma más frecuente de presentación oftalmológica de las infecciones de origen fúngico que puede tener complicaciones irreversibles, incluso ceguera monocular, especialmente para aquellas personas que viven en comunidades agrícolas de países en vías de desarrollo. La enfermedad es fácilmente desapercibida, y los diagnósticos tardíos son comunes. Este hecho, hace que aumente las probabilidades de secuelas severas y la necesidad de intervenciones quirúrgicas. Los hongos filamentosos son los microorganismos causantes más frecuentemente asociados con traumatismos oculares o al uso de lentes de contacto. El propósito de este estudio, es presentar una revisión clínico-epidemiológica actualizada que incluye estrategias de tratamiento y diagnóstico de un problema subestimado en Venezuela e incentivar futuros estudios epidemiológicos con el objetivo de conocer los factores de riesgo asociados y medidas preventivas necesarias a ser implementadas en la región.

Palabras clave: oculomicosis, queratitis-micótica, Venezuela.

ABSTRACT

Ocular mycosis: an underestimated infection in Venezuela

Due to its climate, geographical and social situation, Venezuela has the profile for fungal ocular diseases. Even though the incidence and prevalence of this ocular morbidity is undetermined in our country, most of the ophthalmologist have encountered the disease yearly in public or private practice. Fungal keratitis is the most frequent form of presentation of ocular mycosis, it can lead to irreversible complications and even monocular blindness, especially for people living in the agricultural communities of the developing world. The disease is easily overlooked or missed, and delayed

diagnosis is common. This fact increases the likelihood of severe sequelae and surgical interventions. Filamentous fungi are most frequently the causative organism for fungal keratitis associated with ocular trauma or contact lens wear. The purpose of this study is to present a clinical-epidemiological review-update, which includes diagnosis and treatment strategies of this underestimated disease in Venezuela, as well as to encourage future epidemiological studies to recognize risk factors and preventive treatment in our region.

Key words: ocular mycosis, mycotic-keratitis, Venezuela.

INTRODUCCION

Las oculomicosis son un grupo de patologías, producidas por hongos oportunistas que parasitan el tejido ocular, principalmente la córnea, predomina en zonas de clima tropical y subtropical de países en vías de desarrollo o subdesarrollados y suelen aparecer en personas jóvenes sanas que viven o trabajan en ambiente rural y sub-urbano, especialmente agricultores (1). Dado que esta condición ha sido subestimada en nuestro medio, y en ocasiones el diagnóstico se realiza en etapas avanzadas de la enfermedad, el objetivo de esta revisión es "problematizar" la patología desde una aproximación clínico-epidemiológica-diagnóstica y terapéutica, contribuyendo en divulgar información acerca de la misma como problema de salud, ya que, cuando se presenta en la mayoría de los casos tiene secuelas irreversibles para el paciente.

En climas cálidos los géneros de hongos más involucrados en la producción de las queratitis micóticas son los filamentosos como *Fusarium*, *Aspergillus* y *Penicillium*; y en algunas ocasiones dematiáceos como *Curvularia* y *Alternaria* (2,3), a diferencia de los reportados en climas templados, donde también se incluyen con frecuencia hongos levaduriformes, del género *Candida* (4).

Los leucomas corneales que se producen por la cicatrización posterior a traumatismos o infecciones, son una causa importante de ceguera monocular en estos países (5-7).

Comúnmente, estos hongos no son capaces de penetrar el epitelio corneal intacto, por lo cual se considera que la invasión suele ser secundaria a un traumatismo con material orgánico, de preferencia vegetal o animal, éste es el responsable de implantar las esporas directamente en el estroma o en el epitelio de la córnea. Otros factores de riesgo que han sido asociados a las queratitis micóticas son: el uso de lentes de contacto, el tratamiento con esteroides

¹ Cátedra de Cirugía, Dpto. Clínico Integral del Sur. Universidad de Carabobo. Valencia. Venezuela.

² Laboratorio de Micología. Ciudad Hospitalaria "Dr. Enrique Tejera" Valencia. Venezuela.

Correspondencia: Margarita Rodríguez Durán

E-mail: mird65@hotmail.com

Recibido: noviembre 2013 **Aprobado:** abril 2014

tópicos, la inmunosupresión, enfermedad subyacente y alteraciones de la superficie ocular (8-12).

Los agentes etiológicos que pueden ocasionar queratitis micótica conforman una gran lista de hongos oportunistas o contaminantes, que viven de forma saprofítica en el suelo y en los vegetales, habiéndose relacionado más de setenta especies pertenecientes a cuarenta géneros fúngicos (2) (Tabla 1).

Tabla 1. Agentes etiológicos más frecuentes de queratitis micótica.

Hongos Filamentosos	Hialinos	<i>Fusarium</i> (<i>F. solani</i> , <i>F. oxysporum</i> , <i>F. moniliforme</i>) <i>Aspergillus</i> (<i>A. fumigatus</i> , <i>A. flavus</i> , <i>A. niger</i>) Especies de <i>Acremonium</i> (<i>Cephalosporium</i>) Especies de <i>Penicillium</i> (<i>P. spinulosum</i>) <i>Paecilomyces lilacinus</i> <i>Scedosporium apiospermum</i> (<i>Pseudallescheria boydii</i>) Especies de <i>Verticillium</i> <i>Volutella</i> <i>Cylindrocarpon</i> <i>Graphium</i> <i>Gibberella</i> <i>Zygomycetes</i> (<i>Mucor</i> y <i>Rhizopus</i>) <i>Exserohilum rostratum</i>
	Dermatiáceos	<i>Curvularia</i> (<i>C. lunatus</i> , <i>C. geniculata</i> , <i>C. senegalensis</i>) <i>Drechslera</i> (<i>Helminthosporium</i>) <i>Alternaria</i> <i>Cladosporium</i> <i>Phialophora</i> <i>Aureobasidium</i> <i>Cladophium</i> <i>Coelomycetes</i> (<i>Botryodiplodia</i> , <i>Colletotrichum</i>)
Hongos Levaduriformes	Hialinos	<i>Candida</i> (<i>C. albicans</i> , <i>C. pseudotropicalis</i>) Especies de <i>Trichosporon</i>

Las micosis oculares diferentes a las queratitis micóticas también pueden ser consecuencia de la extensión local de una micosis localizada en los tejidos vecinos como mucormicosis rinocerebral, criptococosis del sistema nervioso central, esporotricosis diseminada, paracoccidioidomicosis mucocutánea o una diseminación hematogena de una micosis sistémica como la candidosis (2).

Internacionalmente, se ha publicado, que aproximadamente el 30% de las queratitis infecciosas son de etiología micótica, pero estos datos pueden variar dependiendo del país y del clima entre 6% y 61,9% (1,3,13,14).

En una publicación realizada en el Norte de China, en el 2006, donde se estudiaron 654 casos, el factor de riesgo reportado con mayor frecuencia 51,4 % sigue siendo traumatismos oculares con materia orgánica (14), a diferencia de un estudio multicéntrico de los EEUU (733

casos), publicado en el 2011, donde el factor de riesgo más importante, en 37% de los casos, está relacionado al uso de lentes de contacto, traumatismos oculares en el 25%, y alteraciones de la superficie ocular 30%. Los agentes causales aislados con mayor frecuencia en ambos estudios fueron hongos filamentosos en el 85,4% y 78% de los casos, respectivamente (14,15).

En los últimos 10 años, en Venezuela, no se encontraron trabajos publicados sobre oculomicosis. En 1996, se reportó un estudio de 23 casos, en el cual la lesión ocular más común fue la queratitis micótica, y los agentes etiológicos aislados con mayor frecuencia fueron: *Fusarium* sp. y *Aspergillus* sp; le siguieron la rinosporidiosis, las lesiones palpebrales, la retinitis granulomatosa, la endoftalmítis, y la obstrucción de la arteria central de la retina, cada una de ellas con baja frecuencia (16).

La Tabla 2, muestra los agentes causales de 44 casos (44 ojos) evaluados por la Unidad de Oftalmología de la Ciudad Hospitalaria "Dr. Enrique Tejera", ubicada en la ciudad de Valencia del Estado Carabobo, diagnosticados como queratitis microbiana de probable etiología micótica, que fueron referidos al Laboratorio de Micología del Servicio de Dermatología del mismo hospital; en un período de 10 años, con la finalidad de realizar el estudio micológico de las muestras corneales. Siendo *Fusarium* sp., el agente etiológico cultivado en la mayoría de los pacientes, lo que coincide con lo reportado en la literatura internacional (14,15).

Tabla 2. Diagnóstico micológico de pacientes con queratitis micótica.

Técnica empleada	Nº casos	Hongo aislado
Sólo directo con KOH	18	Filamentos hialinos
Directo con KOH y cultivo	20	<i>Fusarium</i> sp.
	2	<i>Aspergillus</i> sp.
	1	<i>Aspergillus niger</i>
	1	<i>Aspergillus terreus</i>
	2	<i>Curvularia</i> sp.

Presentación clínica de las oculomicosis.

Queratitis micótica: Los pacientes pueden referir sensación de cuerpo extraño y fotofobia, la progresión de la enfermedad puede ser entre días a meses. La intensidad de los síntomas y signos puede variar, pero generalmente son de menor intensidad con respecto a lo observado en las infecciones bacterianas (13,17).

La lesión corneal suele presentarse como un infiltrado blanco-grisáceo que tiene bordes delicados y de apariencia plumosa, puede ser indolora y lentamente progresiva (Fig. 1); sin embargo, puede presentarse de forma fulminante, dependiendo del agente causal y la agresividad del mismo (13,17).



Fig. 1. Queratitis ulcerativa de bordes plumosos y lesiones satélites, inyección conjuntival leve, 3 días de evolución.

Eventualmente, pueden presentarse múltiples infiltrados satélites, ubicados en el extremo profundo del estroma, acompañada de una placa endotelial y de hipopión. La invasión de las hifas a la cámara anterior puede producirse a través de la membrana de Descemet incluso estando intacta (13) (Fig 2 y 3).



Fig. 2. Queratitis ulcerativa de bordes plumosos, reacción inflamatoria en la cámara anterior, 5 días de evolución.

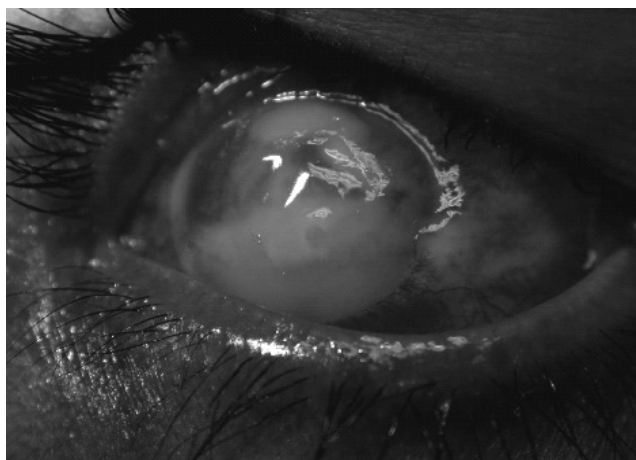


Fig. 3. Queratitis ulcerativa central, placa endotelial, hipopion del 50% de la cámara anterior, reacción inflamatoria severa (estadios más complicados), 2 semanas de evolución.

En la queratomicosis causadas por *Candida sp.* los bordes suelen ser regulares y el edema corneal es discreto, las lesiones satélites pueden estar ausentes, el infiltrado inflamatorio es denso y localizado por debajo de la lesión epitelial, las lesiones son indoloras en el 60% de los casos (18).

Si la queratitis micótica progresa y se desarrolla una intensa supuración, la lesión puede extenderse hacia la cámara anterior, y confundirse con una infección bacteriana. El diagnóstico clínico de la queratitis no es fácil, lamentablemente uno de los factores limitantes es la falta de sospecha por parte del oftalmólogo, o del personal de atención primaria, pero una vez planteada la misma, el protocolo a seguir es el estudio micológico para confirmar la infección (13).

Retinitis, coroiditis y endoftalmitis endógena fúngica:

Al alcanzar la retina por vía endógena, los hongos producen coroiditis, retinitis o retinocoroiditis y cuando este proceso se extiende en el vítreo produce inflamación que puede llevar hasta una endoftalmitis (18). Los agentes causales de endoftalmitis fúngica son los géneros *Candida*, y *Aspergillus*, además de las especies *Blastomyces dermatitides*, *Coccidioides immitis*, *Cryptococcus neoformans*, *Histoplasma capsulatum*, *Pseudallescheria boydii*. Aunque todos estos organismos son capaces de producir endoftalmitis, en ocasiones el proceso puede limitarse a una retinocoroiditis focal o a la formación de un granuloma (19). La primera descripción de una infección fúngica intraocular fue publicada en 1902 por Romer, quien aisló el *Aspergillus* de un ojo enucleado posterior a un traumatismo ocular (20).

Retinitis por *Candida*: El factor de riesgo más común son los pacientes inmunocomprometidos (pacientes en unidad de cuidados intensivos, catéteres en vía venosa central, antibióticos de amplio espectro, nutrición parenteral) o aquellos drogadictos que abusan a través de la vía endovenosa (21).

Los síntomas que suelen referir son: pérdida de agudeza visual progresiva, no dolorosa, acompañada de fotofobia y enrojecimiento ocular. Las lesiones fuera de la mácula o en la periferia producen pocos o ningún síntoma visual, todo lo contrario sucede cuando existen lesiones maculares o vítreas donde los síntomas son notorios. El signo de retinocoroiditis más evidente durante la oftalmoscopia, es una lesión bien delimitada de color blanco-cremoso que compromete la retina y la coroides; la lesión puede ser única o múltiple, y se presenta de forma uni o bilateral. Las lesiones pueden tomar un patrón satélite como aquellos descritos en la queratitis fúngica, son blanquecinas, pueden estar rodeadas de hemorragias intra-retinianas. Las opacidades en el vítreo son blanco-amarillentas y se pueden conectar por "cordones" dando la impresión de "collar de perlas", la vitreítis puede ser tan severa que impide la visualización del fondo ocular (21).

La necrosis retiniana focal y su cicatrización, combinada posteriormente con la formación de membranas vítreo-

retinianas son una de las causas principales de pérdida de la visión. Otras características clínicas que han sido descritas son inyección conjuntival, precipitados retroqueráticos, inflamación de la cámara anterior e hipopión, epiescleritis, escleritis, formación de membranas pupilares, edema del disco óptico y perivasculitis (22, 23).

Retinitis por *Aspergillus*: Una de las características clínicas de la infección por *Aspergillus* comprende la aparición de retinitis necrotizante por oclusión vascular; esto explica en parte la progresión tan rápida de la enfermedad. Los pacientes se presentan con una pérdida de la agudeza visual severa, súbita y dolorosa; el segmento anterior puede parecer normal, sin embargo, en algunos casos, el paciente puede quejarse de dolor, fotofobia y presentar iridociclitis (19). La severidad del daño de la retina puede variar desde infiltrados subretinianos y subhialoideos, y hemorragias hasta necrosis retiniana en todo su espesor. Precisar el diagnóstico no es fácil, la presencia de los factores de riesgo puede inducir la sospecha, sin embargo, es difícil aislar el microorganismo, es por ello, que en algunas oportunidades la vitrectomía sirve de diagnóstico y tratamiento (24).

Diagnóstico micológico: El diagnóstico específico de las oculomicosis debe obtenerse lo más pronto posible, porque los tejidos oculares son muy vulnerables a la inflamación y su lesión conduce a la pérdida de agudeza visual.

La microscopia confocal in vivo, ha resultado ser una buena alternativa, no invasiva, en los casos de queratitis micótica y por *Acanthamoeba*, sin embargo, presenta variabilidad dependiendo de los observadores y el número de organismos invadiendo la córnea (25).

Las técnicas más empleadas y las de referencia, se basan en la visualización del hongo a través del microscopio óptico y del aislamiento del agente etiológico, debiéndose obtener material suficiente para procesamiento de las muestras corneales con la técnica de queratectomía superficial, o biopsia de capas profundas del estroma corneal. Otras técnicas son el aspirado de la cámara anterior o del humor vítreo o bien, el estudio del exudado conjuntival, palpebral y lagrimal (26).

La muestra para el estudio micológico debe tomarse antes de instaurar tratamiento antimicótico. No existe consenso sobre el instrumento o el procedimiento a seguir para la toma de la muestra. Se pueden utilizar tanto espátulas de Kimura, como hojas de bisturí número 15. Las mismas, permiten escindir la capa superficial y acceder a los microorganismos que invaden las capas más profundas, se debe desbridar tanto el fondo de la úlcera como los bordes (2, 26).

La toma de la muestra debe realizarse previa anestesia tópica en la lámpara de hendidura o bajo el microscopio, debido a la dificultad del acto técnico y lo escaso de la muestra. Esta práctica presenta varios inconvenientes como es la de mantener varios medios de cultivo en la consulta del oftalmólogo; además de entrenamiento

para sembrar en la superficie del agar, al utilizar la hoja de bisturí, sobre todo para personal no experimentado en las técnicas microbiológicas. El manejo de medios enriquecidos fuera del ambiente controlado del laboratorio favorece su contaminación y deshidratación; por último, una vez realizada la siembra hay que enviar las placas con rapidez al laboratorio para su incubación en una atmósfera apropiada. Por todo lo anterior, se recomienda una cercanía del laboratorio de micología con el consultorio oftalmológico.

El material obtenido, en caso de ser abundante, se divide en dos para realizar el examen directo en un portaobjeto con KOH al 10% con o sin tinta Parker® azul, lugol, negro de clorazol, calcoflúor o blancoflúor, los dos últimos requieren de microscopio de inmunofluorescencia. La microscopia óptica demostrará abundancia de elementos fúngicos tipo hifas hialinas, hifas pigmentadas o levaduras según el agente causal que esté parasitando el tejido ocular; esto permitirá el diagnóstico preliminar rápido que puede orientar el tratamiento antifúngico de forma temprana (27). También se puede realizar frotis en lámina portaobjeto y efectuar diversas coloraciones como Giemsa, Wright, Gram, PAS o Gomori-Grocott y visualizar los elementos fúngicos antes descritos (28).

El resto de la muestra obtenida se siembra directamente rompiendo el agar sólido, formando líneas o estrías (en forma de C, para caracterizar las muestras provenientes de la córnea) en los medios de cultivo como el agar sangre y/o agar Sabouraud con Cloranfenicol pero sin clicloheximida, ya que, este antibiótico va impedir el crecimiento de los hongos oportunistas causantes de ésta entidad clínica, luego se incuban los cultivos a temperatura ambiente (2, 28). La lectura se debe de realizar entre las 24 a 72 horas de la inoculación y descartar los cultivos negativos después de los 30 días a la espera de hongos de crecimiento lento.

Los agentes causales aislados con mayor frecuencia en los casos de queratitis micótica son *Fusarium solani* y *Aspergillus fumigatus* (7), pudiéndose encontrar otras especies de estos géneros causando esta patología, las cuales, son de difícil diagnóstico debido a que morfológicamente son muy parecidas y requieren de medios especiales para su clasificación. En medios de cultivo como el agar Sabouraud las colonias de *Fusarium* y *Aspergillus* presentan un crecimiento rápido que suele ocupar toda la placa o tubo de ensayo en una semana de incubación a temperatura ambiente. El color que desarrollan los hongos del género *Fusarium* en agar Sabouraud depende de la especie y puede ser blanquecino, crema, anaranjado, rosa, rojizo, púrpura, etc. El micelio aéreo suele ser abundante y de aspecto algodonoso. La velocidad de crecimiento, la morfología macro/microscópica y la pigmentación de la colonia son datos importantes para la identificación de las diferentes especies productoras de queratitis micótica (2, 29).

En el examen de KOH o calcofluor blanco, y en los cortes histológicos, las hifas de las especies de *Aspergillus* son

hialinas, septadas, de ancho uniforme (cerca de $4\mu\text{m}$) y con ramificaciones dicotomizadas. Para la identificación definitiva de los agentes etiológicos se requiere correlacionar el examen directo de la muestra en estudio, las características macroscópicas y microscópicas del cultivo, pruebas fisiológicas, bioquímicas e inclusive recurrir a técnicas moleculares.

La toma de una biopsia corneal para estudio micológico, está indicada si la infección no responde al tratamiento, o si los cultivos de los raspados han sido negativos y continúa la sospecha clínica de queratitis micótica, o la infección se localiza en las capas profundas del estroma inaccesible al raspado. El procedimiento de la biopsia lo efectúa el oftalmólogo llevando a cabo la trepanación no penetrante, se pueden utilizar los trépanos de 3 mm, utilizados en dermatología y se aconseja trasladar la muestra al laboratorio de micología lo más rápido posible en medios de transporte como Culturette (Marion Scientific®) o similares (12, 28, 29).

Se puede enviar la muestra a laboratorios especializados en biología molecular para investigar hongos utilizando la Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR). Existen varios motivos que justifican el empleo de la PCR en las infecciones oculares fúngicas, cuando el diagnóstico clínico, las tinciones y los cultivos no son concluyentes; la sensibilidad del cultivo en los casos de las queratitis no supera el 75-80% debido a lo escaso del inóculo; el estudio de biología molecular es más sensible y temprano que el cultivo, el procedimiento de cultivo e identificación puede requerir más de una semana, lo que demora la instauración precoz de tratamiento adecuado, y con la PCR se pueden obtener resultados inmediatos. Es importante, evitar la utilización innecesaria de antifúngicos de forma empírica dados los efectos tóxicos que muchos de ellos producen (31, 32).

La desventaja de las pruebas de biología molecular es que requieren de laboratorios y personal especializado, además implican mayor costo económico.

Actualmente, se disponen de una variedad de técnicas basadas en la PCR. La sensibilidad de las pruebas de PCR "anidadas", suele ser mayor que las de PCR convencional, y el PCR en tiempo real es el método más rápido, pero aun así pueden reportarse falsos positivos con ellas (33-37).

La mayoría de las técnicas moleculares publicadas para el diagnóstico etiológico de las queratitis micótica, se enfocan en la amplificación del gen ribosomal (ARN-r) por presentar una secuencia nucleotídica altamente conservada. Algunos autores han utilizado las secuencias de los genes que codifican para las subunidades ribosomales 18S ARN-r ó 28S ARN-r, pero la mayoría utiliza las regiones de ARN no funcional ITS1 e ITS2 que flanquean el gen 5,8 ARNr, por ser secuencias que presentan una gran variación entre las especies relacionadas (33,35).

Se ha propuesto que la técnica de PCR convencional es mejor, ya que, permite "secuenciar el ADN amplificado", mientras que las técnicas como PCR "anidado" y PCR en tiempo real se basan en cebadores específicos (35).

Tratamiento.

Queratitis micótica: El tratamiento para las infecciones oculares micóticas puede representar un verdadero desafío para el oftalmólogo. El número de medicamentos antimicóticos es escaso, considerando la cantidad de hongos con capacidad para afectar el ojo.

La natamicina es el primer antifúngico creado específicamente para uso tópico oftalmológico. Su mecanismo de acción implica la unión al ergosterol, que induce el daño de las membranas celulares (38). Ha sido recomendada como la droga de elección en el tratamiento de infecciones para las diferentes especies de *Fusarium* (39). La presentación comercial es la suspensión al 5% (Alcon®, Ft. Worth, Tx) pudiéndose mantener a temperatura ambiente o refrigerada, pero no debe ser congelada, expuesta al calor, ni a la luz. Se puede comenzar con una gota cada 30 minutos, para continuar con una gota cada hora dependiendo de la evolución del caso. La concentración de la natamicina aumenta significativamente luego de realizar la desbridación del epitelio corneal. Actualmente, en nuestro país es un problema el alto costo del medicamento y la baja disponibilidad del mismo (Fig. 4).

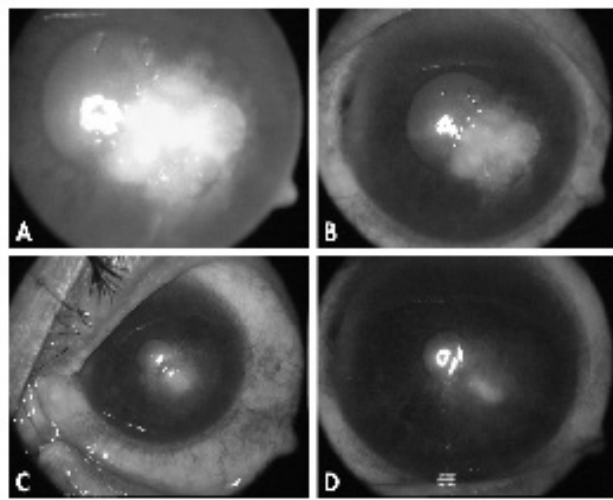


Fig. 4. Evolución clínica de queratitis ulcerativa por *Fusarium sp.*, en tratamiento con Natamicina 5%, 6 semanas de evolución: A. Presentación inicial de queratitis con infiltrado denso estromal y bordes de aspecto plumoso. B. Aprox. a 3 semanas de tratamiento, disminución de infiltrado corneal. C. Quinta semana de re-epitelización corneal con disminución del tamaño de la ulcer, infiltrado persistente en el centro. D. Remisión casi total con pequeño defecto epitelial. Evidencia de leucoma corneal secuela de proceso inflamatorio infeccioso.

La anfotericina B tópica es generalmente efectiva en la mayoría de los casos de queratomicosis por *Candida albicans* y *Aspergillus sp.*, pero su actividad en contra de las diferentes especies de *Fusarium sp.* es limitada.

Se enlaza con firmeza al ergosterol de la membrana celular, alterando la fluidez de la membrana, el intercambio iónico, y de moléculas pequeñas, provocando así la muerte celular. En el tratamiento de la queratitis micótica la concentración de la solución tópica es de 0,15%. El uso intravenoso de anfotericina B, puede producir fiebre, escalofríos, disnea e hipotensión, además de nefrotoxicidad (40).

El itraconazol es un antimicótico de amplio espectro que tiene acción contra diferentes especies de *Candida* como: *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. lusitanae*, además de *Paracoccidioides brasiliensis*, y *H. capsulatum*, pero no tiene actividad en contra de *Fusarium sp* (41), la dosis indicada es de 100 a 200 mg/día, vía oral. El fluconazol se recomienda administrarlo vía oral a dosis de 150 a 300 mg/día, tiene una vida media de aproximadamente 30 horas y una biodisponibilidad del 90% después de la administración por vía oral o endovenosa. La vía oral tiene buena penetración en el ojo alcanzando niveles de aproximadamente 65% en relación a su concentración plasmática, aparentemente tiene buena tolerancia y puede utilizarse en aquellos pacientes que no toleran la anfotericina B. También se recomienda el voriconazol, el cual es un compuesto triazólico derivado del fluconazol que presenta un espectro de actividad más amplio, con actividad marcada in vitro frente a *Candida sp*, *Aspergillus sp*, *Fusarium sp*, se ha aplicado por vía tópica (1%), vía intracameral (10 µg/0,1ml), vía oral (200-400 mg/día) y vía intravenosa (4 mg/kg/12 horas) siendo una de las limitaciones para su uso el alto costo (42). Asimismo, se ha propuesto el tratamiento en el caso de queratitis recalcitrante el uso de voriconazol por vía intraestromal (50 µg/0,1ml) en conjunto con natamicina al 5% por vía tópica, sin embargo no se encontró diferencias significativas en comparación con el grupo control de voriconazol tópico y natamicina al 5% (43).

En estudio multicéntrico (en fase 3) no se pudo demostrar la superioridad del voriconazol tópico con respecto a la natamicina tópica, por el contrario, se sugiere que el voriconazol no debería ser usado como monoterapia en los casos de queratitis filamentosa (44-46).

Existen importantes diferencias en el perfil de susceptibilidad antifúngica y evolución clínica de las diferentes especies de *Fusarium* y se ha sugerido que la identificación específica con técnicas de PCR rápidas puede representar información importante con respecto al pronóstico y tratamiento adecuado en la queratitis por *Fusarium* (47).

La solución de ketoconazol al 1%, se puede aplicar por vía subconjuntival, además de la tópica y por vía oral en dosis de 200 a 400 mg/día, alcanza altas concentraciones corneales y al desbridar el epitelio estos niveles aumentan considerablemente (48). Se ha sugerido, que el ketoconazol puede ser empleado en situaciones de alto riesgo como profilaxis para las queratitis micóticas. Sin embargo, su espectro de acción ha sido reportado como variable según los diferentes modelos de experimentación, pero en general

se considera que tiene buena actividad en contra de *C. albicans* (37).

Cuando el tratamiento primario fracasa, hecho que ha sido reportado en el 31% de los casos (49), algunos autores consideran, que la queratoplastia penetrante es la opción quirúrgica para controlar la infección fúngica, sin embargo muchas complicaciones han sido reportadas como rechazos, errores refractivos y cataratas secundarias (50, 51). El fracaso de la queratoplastia penetrante está condicionado a la presencia de hipopión, y la extensión de la infección hacia la esclera (52).

Retinitis por Candida. La estrategia de tratamiento incluye medicamentos antifúngicos sistémicos e intravítreos, y en algunos casos vitrectomía vía pars plana (53). Se recomienda la anfotericina B por vía endovenosa a una dosis de 0,3 a 1 mg/kg/día, administrado en 500 ml de dextrosa al 5% en un período de 4 a 6 horas. Debe iniciarse con una dosis de prueba de 1 mg diluido en 20 ml de dextrosa al 5%, en un período de 30 minutos; sino se presentan efectos secundarios significativos como hipotensión y arritmias, el tratamiento se continúa con 0,3-0,7 mg/kg/día hasta llegar a un mínimo de dosis acumulada de 200 mg para los casos de retinocoroiditis, en los cuales el vítreo no está afectado (21, 24). Si hay una intensa vitreítis se puede sumar al tratamiento fluocitosina y el tratamiento con anfotericina B debe aumentarse hasta una dosis de 1 y 1,5 g, prolongándose hasta que las lesiones retinianas desaparezcan. La alta probabilidad de toxicidad sistémica de la anfotericina B ha hecho de la vía intravítrea una opción viable. Para evitar la toxicidad retiniana, ésta debe ser administrada lentamente y en el centro del vítreo, tan lejos de la retina como sea posible, la dosis es de 5 a 10 µg (21,24).

El uso aislado de la fluocitosina no se recomienda, pues se ha descrito que el 47% de las especies de *Candida* pueden ser resistente a este medicamento, pero a diferencia de la anfotericina B tiene una excelente biodisponibilidad, excelente absorción gastrointestinal y buena penetración al vítreo. Sin embargo, debe combinarse con el uso de anfotericina B, ya que juntos tienen buena actividad sinérgica (21).

Los derivados de los azoles como el fluconazol, tienen buena biodisponibilidad, la dosis del fluconazol para el tratamiento de retinocoroiditis sin endoftalmítis es de 200 a 400 mg/día dividido en dos dosis, hasta 1.600 mg/día han sido utilizados en pacientes con problemas sistémicos severos (54). Especies de *Candida* diferentes a *C. albicans* como *C. krusei* y *C. glabrata*, así como *Aspergillus sp* y *Fusarium sp*. han demostrado cierta resistencia al fluconazol.

El tratamiento contra la retinitis por *Aspergillus* es controversial y la anfotericina B sigue siendo el tratamiento de elección tanto por vía sistémica como intravítrea.

Debido a la baja permeabilidad de los medicamentos sistémicos, a través, del epitelio pigmentado de la retina, los antimicóticos se utilizan por vía intravítrea, cuando el tratamiento sistémico no es eficaz, o después de procedimientos como la toma de muestra del vítreo, o la vitrectomía. Las dosis recomendadas son anfotericina B ($5\mu\text{g}/0,1\text{mL}$), otros pueden ser voriconazol ($100\mu\text{g}/0,1\text{mL}$) fluconazol ($10\text{gr}/0,1\text{mL}$) y miconazol ($25\mu\text{g}/0,1\text{mL}$); asociadas estas, a medicamentos vía oral que pueden extenderse hasta 6 meses, en los casos de endoftalmitis endógena. El uso de esteroides intravítreos está contraindicado en los casos de infección micótica (24).

Comentarios finales. Las oculomycosis son un problema en Venezuela, específicamente la queratitis micótica, ya que nuestro país tropical y en vías de desarrollo, tiene las características de riesgo que han sido publicadas a nivel internacional (1,3,6). Aunque aún no poseemos datos suficientes que muestren la magnitud real del problema, podemos asegurar que todos los especialistas han tenido que enfrentar la patología en el curso de su práctica médica en instituciones públicas o privadas.

Por su complejidad y graves secuelas para la visión del paciente, plantea un reto diagnóstico y de tratamiento para el oftalmólogo general o el sub-especialista en córnea, sin embargo, frecuentemente quien realiza el primer contacto con el paciente es el médico general, a nivel rural y sub-urbano, lo cual no garantiza su manejo adecuado; y por ello, debería ser este personal, el primero en ser informado integralmente acerca de la entidad y sus factores de riesgo; con el objetivo de referir lo más pronto posible al especialista y, paciente sospechoso o en riesgo de padecer la patología, a pesar de lo benigno que pudiesen parecer los síntomas y signos iniciales.

El uso de medicamentos sin la evaluación por parte del oftalmólogo, retrasa el diagnóstico y tratamiento de esta emergencia, empeorando el pronóstico y la evolución del caso, sobre todo cuando se asocian antibióticos y esteroides para el tratamiento inicial de lo que en realidad es una infección micótica. De ahí, que es necesario llamar la atención sobre esta patología subestimada con la finalidad de, adicionalmente, incentivar futuros trabajos de investigación que permitan caracterizar desde el punto de vista clínico-epidemiológico el problema, conocer las áreas geográficas de mayor riesgo así como las épocas del año donde aumenta su incidencia; un ejemplo de ello, es la época de la zafra de la caña de azúcar en la región central de Venezuela.

Una vez más, el abordaje de este problema involucra el trabajo interdisciplinario del personal de salud y las instituciones formadoras de este personal a nivel profesional, con el objetivo general de realizar el diagnóstico precoz, así como planificar y desarrollar programas de educación y prevención de las oculomycosis, principalmente en las zonas de mayor riesgo.

Agradecimientos. A nuestros pacientes, objetivo principal de la práctica médica. Por su apoyo y guía al Dr. Cruz Manuel Aguilar, Dra. María Elvira Blank, Dra. Carolina Cannova. Lic. Raquel Ramos y al TSU. Alejandro Aguilar por el apoyo en la presentación fotográfica.

REFERENCIAS

- Whitcher JP, Srinivasan M. Corneal ulceration in the developing world--a silent epidemic. *Br J Ophthalmol* 1997; 81:622-623.
- Arenas R. Oculomycosis. En: *Micología Médica Ilustrada*. 3ª Edición. 2008 McGraw-Hill. México DF. p. 118-122.
- Thomas PA. Mycotic keratitis--an underestimated mycosis. *J Med Vet Mycol* 1994; 32: 235-256.
- Sedo S, Iribarne Y, Fossas M, Vendrell C, Ortiz F. Queratitis Fúngica. *Annals d'Oftalmologia* 2003; 11: 168-175.
- Rapoza PA, West SK, Katala SJ, Taylor HR. Prevalence and causes of vision loss in Central Tanzania. *Int Ophthalmol* 1991; 15:123-129.
- Khan MU, Hague E, Khan MR. Prevalence and causes of blindness in rural Bangladesh. *Indian J. Med. Res* 1985; 82:257-262.
- González CA, Srinivasan M, Whitcher JP, Smolin G. Incidence of Corneal Ulceration in Madurai district, south India. *Ophthalmic Epidemiol* 1996; 3:159-166.
- Chang Dc, Grant GB, O'Donnell K, Wannemuehler KA, Noble-Wang J, Rao CY et al. Multistate outbreak of *Fusarium* keratitis associated with the use of a contact lens solution. *JAMA* 2006; 296: 953-963.
- Xie L, Dong X, Shi W. Treatment of fungal keratitis by penetrating keratoplasty. *Br J Ophthalmol* 2001; 85:1070-1074.
- Chowdhary A, Singh K. Spectrum of fungal keratitis in north India. *Cornea* 2005; 24:8-15.
- Leck AK, Thomas PA, Hagan M, Kalliamurthy J, Ackuaku E, John M et al. Aetiology of suppurative corneal ulcers in Ghana and South India, and epidemiology of fungal keratitis. *Br. J. Ophthalmol* 2002; 86:1211-1215.
- Klotz SA, Penn C, Negvesky G, Butrus SI. Fungal and parasitic infections of the eye. *Clin Microbiol Rev* 2000; 13: 662-685.
- Foster SC. Fungal Keratitis. In: *Principles and Practice of Ophthalmology, Clinical Practice*. Albert DM, Jakobiec FA. W.B Saunders Company 1994; 1: 171-179.
- Xie L, Zhong W, Shi W, Sun S. Spectrum of Fungal Keratitis in North China. *Ophthalmology* 2006; 113:1943-1948.
- Keay LS, Gower EW, Iovieno A, Oeschler RA, Alfonso EC, Matoba A, et al. Clinical and microbiological characteristics of fungal keratitis in the United States, 2001-2007: Multicenter study. *Ophthalmology* 2011; 118:920-926.

16. Bastardo de Albornoz MC. Miosis oculares. En: Bastardo-Albornoz MC, Editora. Tema de Micología Médica. Caracas: Litografía y tipografía ELALCA s.r.l.; 1996. p 263-274.
17. Thomas PA, Leck AK, Myatt M. Characteristic clinical features as an aid to the diagnosis of suppurative keratitis caused by *filamentous fungi*. Br J Ophthalmol 2005; 89:1554-1558.
18. Del Palacio Hernanz A, Cuétara García MS, Sánchez Rivas JL, et al. Ulcera corneal por *Candida tropicalis* en un paciente VIH seropositivo. Rev Iberoam Micol 1992;9:85-87.
19. Pettit TH, Edwards JE Jr, Purdy EP, et al. Endogenous fungal endophthalmitis. In: Pepose JS, Holland GN, Wilhelmus KR, editors. Ocular Infections and Immunity. St Louis: Mosby CV; 1996. p.1292.
20. Romer P. Eine intraoculare schimmelpilz infection. Kin Monatsbl augenheilkd 1902; 40: 331-333.
21. Hamza HS, Loewenstein A, Haller JA. Fungal retinitis and endophthalmitis. In: O'Brien T, guest editor. Ocular Infections: update on therapy. Ophthalmology Clinics of North America. Philadelphia: W.B Saunders Company; 1999 .p.89-108.
22. Edwards JE Jr, Foos RY, Montgomerie JZ, et al. Ocular manifestations of *Candida* septicemia. Review of seventy six cases of hematogenous *Candida* endophthalmitis. Medicine (Baltimore) 1974; 53: 47-75.
23. Edwards JE Jr, Candida Species. In: Mandell G.I, Douglas RG Jr, Bennett JE editors. Principles and Practice of Infections Diseases, 3rd edition. New York: Churchill Livingstone; 1990. p. 1943- 1985.
24. Arevalo JF, Aliza J, Chee SP, Zeballos DG. Endogenous endophthalmitis in the developing world. Internat Ophthalmol Clinics 2010; 50: 173-187.
25. Vaddavalli PK, Garg P, Sharma S, Sanwan VS, Rao GN. Role of confocal microscopy in the diagnosis of fungal and *Acanthamoeba* keratitis. Ophthalmology 2011; 118: 29-35.
26. Dahlgren M, Lingappan A, Wilhelmus K. The clinical diagnosis of microbial keratitis. Am J Ophthalmol 2007;143: 940-944.
27. Punia RS, Kundu R, Chander J, Arya SK, Handa U, Mohan H. Spectrum of fungal keratitis: clinicopathologic study of 44 cases. Int J Ophthalmol 2014; 7(1):114-117.
28. Sharma S, Kunitomo DY, Gopinathan U, Athmanathan S, Garg P, Rao GN. Evaluation of corneal scraping smear examination methods in the diagnosis of bacterial and fungal keratitis. Cornea 2002; 21: 643-647.
29. Kaye SB, Rao PG, Smith G, Scott JA, Hoyles S, Morton CE, Willoughby C, Batterbury M, Harvey G. Simplifying collection of corneal specimens in cases of suspected bacterial keratitis. J Clin Microbiol 2003; 41: 3192-3197.
30. McLeod S, Kumar A, Cevallos V, Srinivasan M, Whitcher JP. Reliability of transport medium in the laboratory evaluation of corneal ulcers. Am J Ophthalmol 2005; 14: 1027-1031.
31. Keay L, Edwards K, Naduvilath T et al. Microbial keratitis: predisposing factors and morbidity. Ophthalmology 2006; 113: 109-116.
32. Gaudio PA, Gopinathan U, Sangwan V, Hughes TE. Polymerase chain reaction based detection of fungi in infected corneas. Br J Ophthalmol 2002; 86: 755-760.
33. Badiie P, Nejabat M, Alborzi A, et al. Comparative study of gram stain, potassium hydroxide smear, culture and nested PCR in the diagnosis of fungal keratitis. Ophthalmic Res 2010; 44: 251-256.
34. Ferrer C, Colom F, Frasés S, Mulet E, Abad JL, Alió JL. Detection and identification of fungal pathogens by PCR and by ITS2 and 5.8S ribosomal RNA typing in ocular infections. J Clin Microbiol. 2001; 39: 2873-2879.
35. Ferrer C, Alió JL. Evaluation of molecular diagnosis in fungal keratitis. Ten years of experience. J Ophthalmic Inflam Infect 2011;1:15-22.
36. Itahashi M, Higaki S, Fukuda M, Shimomura Y. Detection and quantification of pathogenic bacteria and fungi using real-time polymerase chain reaction by cycling probe in patients with corneal ulcer. Arch Ophthalmol 2010; 128: 535-540.
37. Palomares J. C., Cuenca Estrella M., Ferrer C., Colom M^a F. Diagnóstico micológico mediante técnicas de biología molecular en Revista Iberoamericana de Micología - 2007 ISBN: 978-84-611-8776-8).
38. O'Brien T. Therapy of ocular fungal infections. In: O'Brien T, guest editor. Ocular Infections: update on therapy. Ophthalmology Clinics of North America. Philadelphia: W.B Saunders Company; 1999 .p. 33-50.
39. Jones DB, Foster R, Rebell G. *Fusarium solani* keratitis treated with natamycin (Pimaricin). Arch Ophthalmol 1972; 88:147-154.
40. Johns KJ, O'Day D. Pharmacologic management of keratomycoses. Surv Ophthalmol 1988; 11: 178-188.
41. Bloom PA, Laid DA, Easty DL, et al. Treatment failure in a case of fungal keratitis caused by *Pseudallesheria boydii*. Br J Ophthalmol 1992; 76: 367-368.
42. Ferrer R, Colom MF, Pérez-Santonja JJ. Queratitis fúngica. En: Pérez-Santonja JJ, Hervás-Hernandis JM, Queratitis infecciosas. 2006 Ergon. Madrid. p 109-133.
43. Sharma N, Chacko J, Velpandian T, et al. Comparative evaluation of topical versus intrastromal voriconazol as an adjunct to natamycin in recalcitrant fungal keratitis. Ophthalmology 2013; 120:677-681.
44. Prajna NV, Mascarenhas J, Krishnan T, et al. Comparison of natamycin and voriconazole for the treatment of fungal keratitis. Arch Ophthalmol 2010; 128: 672-678.
45. Boucher HW, Groll AH, Chiou CC, Walsh TJ. Newer systemic antifungal agents: pharmacokinetics, safety and efficacy. Drugs 2004; 64(18): 1997-2020.
46. Prajna NV, Krishnan T, Mascarenhas J, et al. The mycotic ulcer treatment trial a randomized trial comparing natamycin vs voriconazole. Arch Ophthalmol 2013; 131:422-429.

47. Oechsler RA, Feilmeier MR, Miller D, Shi W, Hofling-Lima AL, Alfonso EC. *Fusarium* keratitis: genotyping, in vivo susceptibility and clinical outcomes. *Cornea* 2013; 32(5):667-673
48. Hemady Rk, Chu W, Foster CS. Intraocular penetration of ketoconazole in rabbits. *Cornea* 1992; 11: 329-333.
49. Lalitha P, Prajna NV, Kabra A, Mahadevan K, Srinivasan M. Risk Factors for treatment outcome in fungal keratitis. *Ophthalmology* 2006; 113(4):526-530.
50. Sanders N. Penetrating Keratoplasty in treatment of fungus keratitis. *AM. J. Ophthalmology* 1970; 70:24-30.
51. Foster RK, Rebell G. The diagnosis and management of keratomycoses II. Medical and surgical management. *Arch. Ophthalmol* 1975; 93: 1134-1136.
52. Lixin X, Jianzhang H, Weiyun S. Treatment failure after lamellar keratoplasty for fungal keratitis. *Ophthalmology* 2008; 115:33-36.
53. Barrie T. The place of elective vitrectomy in the management of patients with *Candida* endophthalmitis. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol*, 1987, 225: 107-113.
54. Aguilar WA, Blumentkranz MS, Egbert PR, et al. *Candida* endophthalmitis after intravenous drug abuse. *Arch. Ophthalmol* 1979; 97-96.



**BIBLIOTEC
CENTRAL** UNIVERSIDAD
DE CARABOBO
FUNDACION CENTRO DE INFORMACION Y DOCUMENTACION



Visión

Ser la Biblioteca Central de la Universidad de Carabobo, reconocida por la eficiencia de sus servicios y por el valor de sus aportes a la producción científica y a la calidad de la enseñanza, contribuyendo a la formación de conciencia nacional, apoyada en sus trabajadores, en la alta tecnología e intercambiando información con los centros más avanzados del mundo.

Misión

Coordinar y sostener la Red de Información Académica de la Universidad de Carabobo garantizando su eficacia, eficiencia y coherencia interna. Crear y ejecutar los procedimientos para la oportuna dotación material de las bibliotecas. Promover la formación profesional de los trabajadores del área de la información. Elaborar base de datos y otros productos informacionales con alto valor agregado. Vincular a la Universidad a nivel nacional e internacional mediante el intercambio de información.

Objetivos

Planificar, crear, consolidar y administrar los servicios de información que mejor sirvan al desarrollo de la ciencia, la investigación, la tecnología, la educación, la extensión y la gestión.

Valores

- Trabajo en Equipo
- Ética
- Creatividad
- Vocación de Servicio
- Excelencia

Ofrece Formación en el área de Ciencias de la Información y Tecnología, con los siguientes programas:

Escuela de Información: Diplomado Analista Documentalista, Asistente de Biblioteca, Programa de Actualización de Archivista, Construcción de Indicadores de Gestión de Centros de información y Documentación, Estrategias Gerenciales para no Gerentes.

Escuela de Tecnología: Redes de Área Local y WiMax bajo el programa CISCO, Profesional Certificado Linux, PHP-MySQL, Java, Microsoft System Engineer, Microsoft Profesional Developer.

URL: <http://www.cid.uc.edu.ve/>

E-mail: fundacid@uc.edu.ve

Ubicación: Urb. Prebo, Av. Andrés Eloy Blanco c/c calle 137-20. Edificio Centro Escorpio, pisos 2 y 3. Valencia, estado Carabobo, Venezuela. Telefs.: (+58 241) 8222606 – 8222608 – 8222613 – 8240871 8226289. Fax. + 58-241-8212121. Horario de Oficina: 8:00 a.m. a 12:00 m y 2:00 p.m a 5:00 p.m.

**FundaCid contribuye permanentemente con la
difusión via Internet de la Revista Salus a través del URL:
<http://servicio.cid.uc.edu.ve/fcs/>**



POLÍTICA GENERAL DE LA REVISTA INSTRUCCIONES PARA LOS AUTORES

Revista de la Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Carabobo

Salus es un revista arbitrada de divulgación científica multidisciplinaria editada por la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad de Carabobo, Valencia, Venezuela. Publica artículos originales de trabajos de investigación biomédica en los diferentes campos de la investigación básica y/o aplicada. La periodicidad anual comprende un volumen, tres números y un suplemento especial distribuidos gratuitamente y difundidos vía internet <http://servicio.bc.uc.edu.ve/fcs/index.htm> y <http://salus-online.fcs.uc.edu.ve/> (*Salus Online*)

Salus se encuentra indizada en EMBASE, REVENCYT (Revistas Científicas de Ciencia y Tecnología, código RV5001) FUNDACITE Mérida; incluida en el registro de publicaciones científicas y tecnológicas venezolanas del FONACIT

<http://www.fonacit.gob.ve/publicaciones/indice.asp> y registrada en Catálogo LATINDEX (Folio 10060), Sistema Regional de Información en Línea para Científicas de América Latina, España y Portugal, <http://www.latindex.unam.mx/buscar/ficRev.html?opcion=2&folio=10060> y en las bases de datos PERIÓDICA, DOJA, Scientific Electronic Library Online (Scielo) <http://www2.scielo.org.ve> y suscrita como Miembro de la Asociación de Editores de Revistas Biomédicas Venezolanas -ASEREME.

En *Salus* podrán ser publicados los siguientes tipos de trabajos:

Tópicos de Actualidad. Trata temas, hechos o episodios de investigación novedosos, presentados por miembros de la comunidad científica en general. El Comité Editorial se reserva el derecho de seleccionar el tema que considere relevante e invitar a expertos o especialistas en la materia seleccionada.

Artículo Original. Presenta un estudio inédito, completo y definido con aplicación estricta del método científico.

Artículo de Revisión. Trata de un tema de interés general mediante una revisión actualizada de la bibliografía reciente. Deben ser escritas preferentemente por especialistas en el campo objeto de la revisión y contener las contribuciones del autor con la discusión del tema revisado. No se aceptarán revisiones que consistan en una descripción bibliográfica sin incluir un análisis.

Ensayo. Aborda un tema en profundidad relacionado con la ciencia y/o profesión en el área de la salud, que por no estar basado en datos experimentales propios, el autor analiza y sustenta su opinión con la bibliografía más relevante consultada sobre el tema y emite su opinión al respecto y concluye resaltando los aportes más significativos en el contexto de su exposición.

Caso Clínico. Describe patologías nuevas, poco frecuentes o de difícil diagnóstico y tratamiento. Deben incluir la descripción del caso, seguida de una discusión con el soporte bibliográfico correspondiente.

Nota Breve. Expone resultados preliminares, modificaciones a técnicas, métodos o procedimientos. Estas comunicaciones breves no deben representar la publicación preliminar de informes completos que estén en preparación. Un breve resumen inicial debe incluir los fundamentos, los hallazgos principales y la conclusión.

Honor a Quien Honor Merece. Reseña la vida y obra de una persona o institución de relevancia en las ciencias biomédicas.

Comité Editorial *Salus*

Presidente del Consejo Superior
José Corado

Editora
Marisol García de Yegüez

Co-Editor
Germán González

Coordinador Salus Online
Ricardo Montoreano

Asesor técnico
Milagros Espinoza

Miembros
Amarilis Guerra, Harold Guevara, Yalitz Aular, Belén Salinas, Aldo Reigosa.

Asesores
Mercedes Márquez, Cruz Manuel Aguilar CIET), Wolfan Araque, Guillermo Witterbury (IVIC), Michael Parkhouse (Instituto Gulbenkian de Ciencia, Portugal), Juan Ernesto Ludert (CINVESTAV, México), César Pérez Maldonado (Fac. Bioanálisis y Farmacia Dpto. Inmunología.ULA), Esmeralda Vizzi (IVIC)

Colaboradores
Jeannette Silva (Dpto. Idiomas)
Mayra Rebolledo (webmaster)

Correctores de redacción y estilo
Jeannette Silva, Sioly Mora de Orta, Luis Díaz

Árbitros
Miembros del personal docente y de investigación de la Universidad de Carabobo y otras instituciones de educación superior (ver lista en la última página)

Cartas al Editor. Sobre comentarios, opiniones, preguntas o críticas a los artículos de la última edición de la revista. Debe acompañarse de una carta al Comité Editorial, suscrita por el autor de la comunicación y podrán ser enviadas al Editor de *Salus*, vía internet, a través de la dirección: salus@uc.edu.ve

INSTRUCCIONES PARA LOS AUTORES

Los manuscritos deben ser claros, concisos, en formato Word y exactos en el uso idiomático del lenguaje especializado. Para el estilo, formato, calidad, claridad y uniformidad de la información contenida en los manuscritos, se recomienda a los autores adherirse a las normas contenidas en: "Requisitos de Uniformidad para Manuscritos Presentados a Revistas Biomédicas del Comité Internacional de Editores de Revistas Biomédicas" disponible en:

- <http://www.revespcardiol.org/sites/default/files/elsevier/NormOrga/025normas.pdf>
- <http://es.scribd.com/doc/54813498/Normas-de-Vancouver>
- http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html o www.icmje.org/

Además, los autores deben ajustarse a las normas de estilo especificadas por la revista que se adecuen a los de uniformidad arriba citada. Las opiniones, ideas o sugerencia son de exclusiva responsabilidad de los autores firmantes de los trabajos o de cualquier otra forma de publicación. *Salus*, se compromete a publicar los trabajos que cumplan con disposiciones de Helsinki o similares, disponibles en: http://www.fisterra.com/mbe/investiga/declaracion_helsinki.asp

Requisitos para la consignación de publicaciones a la Revista:

Los manuscritos sometidos a evaluación para publicación deben ir acompañados de:

1. Solicitud de publicación y constancia de participación firmada por cada uno de los autores.
2. Listado de recaudos exigidos para la recepción y publicación de los trabajos, disponibles en: http://salus-online.fcs.uc.edu.ve/requisitos_salus.pdf firmado por el autor de correspondencia y otros documentos necesarios para la reproducción y publicación en *Salus*.

El idioma principal es el castellano y secundariamente el inglés.

Para lograr uniformidad en la organización y contenido de los artículos a publicarse, los autores deberán cumplir con los siguientes requisitos:

1. Enviar tres (3) ejemplares del Trabajo en hojas tamaño carta; los márgenes superior, inferior y derecho de 2,5 cm. y margen izquierdo de 3 cm.; numeración de páginas en el margen superior derecho, fuente Arial 12 e interlineado doble (excepto el Resumen y las Referencias, que van a interlineado sencillo). El texto se realizará sin sangría, con títulos centrados en mayúscula y negrita y cada apartado escrito en forma continua. Se podrán incluir subtítulos cuando sea necesario. Para otro tipo de presentación se deberá consultar al Comité Editorial.

2. Enviar una (1) versión electrónica en CD, identificado con el título corto del trabajo, el autor de correspondencia y la fecha. También se incluirá en un archivo aparte, las figuras y las tablas.

3. La extensión máxima permitida dependerá del tipo de trabajo:

Artículo Original, de Revisión y Ensayo: máximo de 20 páginas. **Caso Clínico:** máx., 10 páginas. **Nota Breve:** máx., 5 páginas, con un máximo de 2 figuras o tablas. **Honor a Quien Honor Merece:** máx., 5 páginas. **Tópicos de Actualidad y Cartas al Editor:** máx., 2 páginas.

4. El orden y estructura de los trabajos experimentales será el siguiente: Título, título corto o titulillo, resumen/palabras clave en español, título en inglés, resumen (abstract) / palabras clave (keywords) en inglés, introducción, materiales y métodos, resultados, discusión (resultados y discusión van por separados, es decir, en secciones aparte cada uno), agradecimientos (opcional), financiamiento (opcional), referencias (los enlaces deben estar activos, debe mantenerse la misma estructura en todas las citas de las publicaciones del mismo tipo: sea libro, revista, etc.).

En la primera página se deberá indicar: El **Título** del trabajo (en minúscula, negrita, conciso, que no exceda de 90 caracteres); nombre y apellido de los autores (en minúscula, negrita y cursiva, sin título, ni grado académico); Institución(es) de adscripción de los autores, indicando con números consecutivos las correspondientes a los diferentes autores; Autor de correspondencia del artículo con dirección electrónica y número de teléfono o celular; Título corto (3-6 palabras) que sirva para identificar el trabajo.

En la segunda página se incluirá: Título, Resumen y palabras clave en español y en inglés, sin incluir los nombres de los autores.

Resumen. Expresa los objetivos, metodología, resultados y discusión. No debe contener referencias, ni ser estructurado, con una extensión máxima de 250 palabras y de 3 a 6 palabras clave en ambos idiomas. Debe ser escrito en español e inglés, incluyendo el título. Para las palabras clave en castellano se recomienda la utilización de los Descriptores en Ciencias de la Salud DeCS de BIREME,

disponible en <http://decs.bvs.br/E/homepage.htm>. Para seleccionar las palabras clave en inglés se recomienda la utilización de los términos del Medical Subject Headings (MeSH) disponible en

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?db=mesh>

Introducción: Debe resumir antecedentes, fundamentos y objetivos del estudio haciendo referencias breves al tema.

Materiales y métodos: Describen los sujetos que intervienen en el estudio, indicando los criterios éticos, los métodos experimentales o estadísticos. Identifica químicos, fármacos y equipos (reseñando el fabricante), empleando las unidades de medidas del Sistema Internacional (SI) (http://es.wikipedia.org/wiki/Unidades_derivadas_del_SI) con sus abreviaturas y cuando se empleen fórmulas se diagramarán en una línea (ej: $m/s^2 = m \cdot s^{-2}$. Así, el símbolo M (molar) debe reemplazarse por mol/L o mol.L⁻¹ y mM será mmol/L.

Resultados: Presentados en pretérito siguiendo un orden lógico en texto, tablas y figuras. No debe repetirse en el texto la información contenida en las tablas o figuras. Se deben destacar sólo las observaciones más relevantes.

Tablas: Insertadas en el lugar del texto que corresponda, con títulos breves ubicados en la parte superior de la misma, numeradas consecutivamente en números arábigos y que no dupliquen material del texto. Las tablas no deben llevar líneas verticales para separar las columnas. Las notas referentes a lo expresado en el cuerpo de la tabla deben ser incorporadas al final de la misma, colocando los símbolos correspondientes. No se debe usar la barra espaciadora, ni tabs. Se debe tener cuidado de colocar comas en los decimales si el artículo está escrito en español o puntos si está en inglés. Anexar en el CD un archivo aparte dedicado a las tablas.

Figuras. Numeradas en arábigos y una por página. Enviadas preferiblemente en formato electrónico deben contener una leyenda donde se incluya el número de la figura (Fig. —) y suficiente información que permita su interpretación sin recurrir al texto.

Fotografías. Con contraste adecuado para su reproducción, deben incluirse en el texto y enviarse en original y dos copias, con título corto y explicativo en sí mismo. Identificando al reverso: la figura, el primer autor y la ubicación en el texto, indicando con una equis "x", el ángulo superior derecho real de la figura. Las explicaciones deberán ser incluidas en la leyenda al pie de figura para facilitar la comprensión sin necesidad de recurrir a la lectura del texto.

Cuando se envíen figuras o fotografías digitales, éstas deben conservar el archivo fuente original (formato jpg, gif, tif). Las figuras deben tener al menos 1200 dpi de resolución y las fotografías, 300 dpi. Anexar en el CD un archivo aparte dedicado a las figuras.

Fuentes. Se entiende que las figuras y tablas son originales del trabajo. Sólo en caso de ser tomadas de otra fuente, deberá indicarse la referencia.

Discusión: Destaca lo novedoso y las conclusiones del estudio, evitando repetir la información detallada en la Introducción, Materiales y Métodos y Resultados. Relacione los hallazgos con otros estudios publicados.

Agradecimientos (Opcional): Especifican las colaboraciones de personas que no justifiquen la aparición como autores o las contribuciones intelectuales como asesoría, revisión crítica del trabajo, recolección de datos, etc.

Financiamiento (Opcional): Señala la(s) institución(es) que aportó el dinero para la realización del trabajo.

Referencias: Presentadas según las Normas de Vancouver, disponibles en: http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html. Solo se aceptarán las citas para reforzar o apoyar una idea o hallazgo. La enumeración se realizará en orden correlativo según su aparición por primera vez en el texto y se identificará mediante números arábigos entre paréntesis. Evitar las citas de resúmenes de congresos, comunicaciones personales o trabajos enviados a publicación.

Revistas: Apellido e inicial (es) de los autores, sin puntos, (no se aceptará y col.); título completo del artículo, utilizando mayúscula solo para la primera letra de la palabra inicial; título abreviado de la revista según indicaciones del Index Medicus (<http://www.nlm.nih.gov>); año de publicación seguido de (;); volumen seguido de (:); números de las páginas (inicial-final), separadas por un guión. Ejemplo: Vega KJ, Pina I, Krevsky B. Heart transplantation is associated with an increased risk for pancreaticobiliary disease. *Ann Intern Med* 1996;124:980-98.

Libros y otras monografías: Apellido e inicial (es) de los autores; título del trabajo; apellido e inicial (es) de los editores; título del libro; edición; editorial; ciudad donde la obra fue publicada; año; páginas citadas (inicial-final). Ejemplo: Phillips SJ, Whisnant JP. Hypertension and stroke. En: Laragh JH, Brenner BM, editors. *Hypertension: pathophysiology, diagnosis and management*. 2nd. ed. Raven Press. New York 1995; p.465-478.

Capítulos de libros: Meltzer PS, Kallioniemi A, Trent JM. Chromosome alterations in human solid tumors. En: Vogelstein B, Kinzler KW, editors. *The genetic basis of human cancer*. New York: McGraw-Hill; 2002. p. 93-113.

Tesis: González GG. Epidemiología molecular de virus entéricos en niños con diarrea aguda. [Tesis doctoral]. Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas (IVIC); 2008.

Memorias de Congresos: Cárdenas E, Peñaloza S, Urdaneta R, Bonfante R. Un estudio seroepidemiológico de

la toxoplasmosis en áreas rurales del estado Lara, Venezuela (Resumen). Memorias del XIV Congreso Latinoamericano de Parasitología, 1999. Acapulco, México. p 21.

Página principal en un sitio Web: Sólo se recomiendan cuando proceden de alguna agencia gubernamental o de organización internacional de prestigio. Debe incluirse: nombre del autor u organización, título del documento, dirección URL (página web) y fecha de la consulta. Ejemplo: National Institute of Health Consensus Development Conference Statement, 1995. Physical Activity and Cardiovascular Health. Disponible en:

<http://www.medscape.com/govNIM/1999/guideline/NIM-card/NIH-card-toc.html>. (Acceso 23 de abril 2000).

Comunicaciones personales: debe acompañarse de una carta al Comité Editorial suscrita por el autor de la comunicación.

Para otro tipo de referencia, consultar Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals, 2000. <http://www.icmje.org>

Envío de artículos y correspondencia:

Los manuscritos deben ser enviados vía internet, a través de la dirección: salus@uc.edu.ve y entregados en la Dirección-Editorial de la Revista *Salus*: Universidad de Carabobo, Facultad de Ciencias de la Salud, Área Básica de Medicina, Dirección de Investigación y Producción Intelectual, Oficina de *Salus*. (Al frente de la Escuela de Ingeniería Química), Naguanagua. Estado Carabobo-Venezuela.

Sistema de Arbitraje: Todas las solicitudes de publicación serán sometidas a evaluación por parte del Comité Editorial, a objeto de verificar si se ajusta a las Instrucciones para los Autores. En caso negativo, será inmediatamente devuelto a él (los) autor(es). Si reúnen las condiciones establecidas por la Revista, el Comité Editorial designará dos (2) o más árbitros expertos en el área correspondiente, quienes dispondrán de un lapso no mayor a 30 días para la consignación de la evaluación. Una vez recibida la consignación de las evaluaciones, el Comité Editorial procederá a la revisión de los veredictos. El (los) autor(es) sólo podrán hacer las correcciones recomendadas por los árbitros o el Comité Editorial.

La revista *Salus*, además de la publicación en papel, también lo hace en versión electrónica, en: <http://servicio.bc.uc.edu.ve/fcs/index.htm> o <http://salus-online.fcs.uc.edu.ve/>. (*Salus on line*)

Para los aspectos de estilo no previstos en este instructivo, el Comité Editorial aceptará los señalados en los Requisitos de Uniformidad para Manuscritos Presentados a Revistas Biomédicas y recomienda revisar el último número de la revista *Salus* a los fines de facilitar la preparación del manuscrito.

El Comité Editorial se reserva el derecho de aceptar o rechazar los manuscritos recibidos y realizar las correcciones editoriales que estime necesarias; en dicho caso, informará al autor (es) al respecto, justificando el rechazo de la publicación o la necesidad de realizar dichos cambios, en beneficio de la publicación como es de la política editorial de la revista. La Revista *Salus* no se hace responsable ni solidario con los juicios emitidos por los autores de los trabajos que en definitiva se autoricen publicar.

SVO
SOCIEDAD VENEZOLANA
de OFTALMOLOGÍA
RIF: J-90015259-6

Para mayor información visite
www.svo.org.ve
www.congrex.com.ve

O comuníquese al Telf. +58 212 263 9733
infovenezuela@congrex.com

CONGRESO NACIONAL
"Nuestro compromiso es la excelencia"

**XI CONGRESO VENEZOLANO
DE OFTALMOLOGÍA**

05, 06 Y 07 DE JUNIO DE 2014 PALACIO DE LOS EVENTOS DE VENEZUELA
MARACAIBO, ESTADO ZULIA,
Al lado de (III) Hotel Concor Plaza Marina.



GENERAL POLICIES AND INSTRUCTIONS TO AUTHORS

Journal of the Faculty of Health Sciences, University of Carabobo

Salus is an arbitrated multidisciplinary journal issued by the Faculty of Health Sciences of the University of Carabobo, Valencia, Venezuela. It publishes original biomedical research articles from the various fields of basic and/or applied science. One volume, three issues and a special supplement are published yearly, which are distributed free of charge, both in print, and online at: <http://servicio.bc.uc.edu.ve/fcs/index.htm> y <http://salus-online.fcs.uc.edu.ve/> (*Salus on line*).

Salus is indexed in EMBASE, REVENCYT (Science and Technology Scientific Journals, code RV5001), FUNDACITE Mérida; which is included in FONACIT's Venezuelan science and technology publications.

<http://www.fonacit.gob.ve/publicaciones/indice.asp> and registered in the LATINDEX Catalog (Folio 10060), and registered in the Regional System of Online Information Catalog for Latin America, Spain and Portugal Scientific Journals, <http://www.latindex.unam.mx/buscador/ficRev.html?opcion=2&folio=10060>. It is also registered in the PERIODICA, Scientific Electronic Library Online (Scielo) databases, and a member of ASEREME, the Association of Publishers of Venezuelan Biomedical Journals.

The following types of articles can be published in *Salus*:

Current Topics. Novel issues, facts or research notes written by members of the scientific community in general. The Editorial Board reserves the right to select the topic in terms of its relevance, and of inviting experts or specialists in the chosen subject.

Original Article. A complete, unpublished and defined research study requiring strict compliance with the scientific method.

Review Article. It deals with a general-interest issue, supported by pertinent current literature. Preferably, it should be written by an expert on the field, and the discussion should include contributions by the author. Reviews consisting of a mere review of the literature, without analysis and discussion, will not be accepted.

Essay. An in-depth report dealing with important aspects of the health sciences and/or the professional practice in the health field. Since no data from the author's own work is involved, it should include a critical assessment of the topic by the author, supported by current literature, as well as his/her own views. The conclusion should highlight the most significant contributions of the paper.

Clinical Case Report. It is a description of new or low-frequency pathologies, or of those difficult to diagnose and/or treat. It should include a detailed description of the case, followed by a discussion supported by current, pertinent literature.

Brief Report. It consists of short reports of preliminary results, or modified techniques and/or methods. They should not be a preliminary presentation of already completed studies.

A short summary should include the fundamentals, the major findings and the conclusions.

Editorial Board *Salus*

Dean - President of the Higher Council
José Corado

Editor
Marisol García de Yegüez

Co-Editor
Germán González

Coordinator Salus online
Ricardo Montoreano

Technical Advisor
Milagros Espinoza

Members

Amarilis Guerra, Harold Guevara, Yalitza Aular, Belen Salinas, Aldo Reigosa.

Advisors

Mercedes Márquez, Cruz Manuel Aguilar CIET), Wolfan Araque, Guillermo Wittembury (IVIC), Michael Parkhouse (Instituto Gulbenkian de Ciencia, Portugal), Juan Ernesto Ludert (CINVESTAV, México), César Pérez Maldonado (Fac. Bioanálisis y Farmacia Dpto. Inmunología.ULA), Esmeralda Vizzi (IVIC).

Collaborators

Jeannette Silva (Language and Communication Dept. UC)
Mayra Rebolledo (webmaster)

Style and Writing Editors

Jeannette Silva, Sioly Mora de Orta, Luis Díaz

Referees

Faculty and research member of the Carabobo University and other higher educations institutions.

Honor to whom honor is due. In this section, a biographical outline of the life and work of a relevant person or institution in the biomedical sciences is given.

Letters to the Editor dealing with comments, opinions, questions or criticisms over articles published in the last issue of *Salus* should be sent along with a cover letter addressed to the Editorial Board, signed by the interested party, and sent via internet to the following e-mail address: salus@uc.edu.ve

INSTRUCTIONS TO THE AUTHORS

Manuscripts must be written in a clear, concise language, appropriately used according to the field, and in compliance with the *Salus* format. For this purpose, it is recommended using the guidelines found in: "Requisites of uniformity for manuscripts presented to biomedical journals from the international committee of editors of biomedical journals", available at:

- <http://www.um.es/eglobal/normas/vancouver.pdf>
- <http://www.icmje.org>
- <http://www.revespcardiol.org/sites/default/files/elsevier/NormOrga/025normas.pdf>
- <http://es.scribd.com/doc/54813498/Normas-de-Vancouver>
- http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html o www.icmje.org/

In addition, the authors must comply with the above-mentioned style specifications of *Salus*. Only the authors are held responsible for the opinions, ideas or suggestions appearing in any of the publications. *Salus* will guarantee compliance with the international agreement of Helsinki, and the like, available at:

http://www.fisterra.com/mbe/investiga/declaracion_helsinki.asp

Requirements for submission of papers: Manuscripts submitted for publication must be accompanied by:

1. Cover letter requesting publication, which must be signed by all the authors.
2. A list of the attachments required for acceptance and publication, available at: http://salus-online.fcs.uc.edu.ve/requisitos_salus.pdf signed by the applicant, as well as other documents required for publication in *Salus*.

Spanish is the main language, and English the secondary one.

With the purpose of achieving uniformity in the organization of the content of the articles, authors should comply with the following requirements:

1. Three copies of the manuscript, in letter-size paper; right, upper and lower margins: 2.5 cm; left margin: 3 cm. Pages numbered in the upper right margin, double-spaced; Arial font 12, double spaced, with the exception of the Abstract and References (which are single-spaced).

2. The text will be non-indented, with titles centered in capital boldface, and each section written continuously. Subtitles can be included, when needed. Other types of formats should be approved by the Editorial Board.

3. An electronic version should be included in a CD labeled with the short title, the name of the author of the submission letter and the date. Figures and tables will be included in a separate file.

Maximum length will depend on the type of paper:

Original Article, Essay or Review, 20 pages. **Clinical Case**, 10 pages. **Brief Report**, 5 pages, with a maximum of 2 pages for figures or tables. **Honor to whom honor is due**, 5 pages. **Current Topics or Letters to the Editor**, 2 pages.

4. Reports of experimental or observational studies will have the following sequence and structure: Title, Abstract/key words in Spanish; Title, Abstract/key words in English; Introduction, Materials and Methods, Results, Discussion, Acknowledgements (optional), and References. Subtitles can be included, if needed.

The first page should contain: Title of the paper (boldface, lower case, concise, not exceeding 90 characters). Full name of the authors (boldface, lower case, italics, without professional title or academic degree); name of institution(s) the authors belong to, using consecutive numbers for those of the other authors; information of the author signing the submission letter: name, e-mail address, and cell phone number. Short title (3-6 words) for paper identification should be included.

The second page should contain: Title, Abstract/key words in Spanish and English, without the names of the authors.

Abstract: It must summarize the aim of the work, methods, results and discussion. It should be non-structured and with no references, written in both Spanish and English, including the title, with a maximum length of 250 words, and 3-6 key words in both languages.

For key words in Spanish, the use of BIREME's DeCs, Health Sciences descriptors, is suggested, available at: <http://decs.bvs.br/E/homepage.htm>

For key words in English, the use of Medical Subject Headings (MeSH) is suggested, available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?db=mesh>

Introduction. A summary of relevant previous work, fundamentals and purpose of the study, with brief references to the topic.

Materials and methods. An accurate description of the subjects of the study, indicating the ethical criteria used; the experimental methods and the statistical analysis tools; the chemicals and equipment used (indicating the fabricant), using International System measuring (IS) Units, available at: (http://es.wikipedia.org/wiki/Unidades_derivadas_del_SI), with their abbreviations. Equations, when used, will be presented in a linear form (e.g.: $m/s^2 = m \cdot s^{-2}$). Thus, the M (molar) must be replaced by mol/L or $mol \cdot L^{-1}$ and mM will be mmol/L.

Results. Report the most relevant information, written in past tense, and presented in a logical order, along with tables and figures. The information contained in tables or figures should not be repeated in the text.

Tables. These should be inserted in the proper place in the text, with brief titles in the upper part, numbered consecutively in Arabic numerals, not repeating information in the text. Vertical lines for separating columns, space bar or tabs should be avoided. Notes regarding information contained in the table should be added at the end, using the corresponding symbols. The decimal mark used in Spanish is a comma (,) and in English, a period (.). In the CD, a separate file will be used for tables.

Figures. Arabic numerals are to be used for numbering, one per page; preferably, in an electronic format, with a caption for figure number (Fig. —), and displaying self-sufficient information, not depending on the text for interpretation.

Photographs. An original and two copies with an adequate contrast for printing should be included with the text, with a short self-descriptive title.

On the backside, the name of the picture, the first author and its place in the text should be written, marking with an "x" the actual upper right angle of the image.

Digital figures or photographs, if any, should maintain the original source file (jpg, gif, tif format). Figures should have a resolution of at least 1200 dpi, and photographs 300 dpi. A separate file in the CD should contain the images.

Sources: It is understood that figures and tables contain original data. Only when taken from a different source, the reference should be included.

Discussion. It highlights novel findings and conclusions of the study. Repetition of the information given in the Introduction, Materials and Methods, and Results sections should be avoided. Findings should be related to other published studies.

Acknowledgements (Optional). Collaborations from people not justifying a co-authorship, or contributions such as academic advice, critical review of the manuscript, data collection, etc., are recognized in this section.

Funding (Optional). In this section, the institution(s) providing funds for the study is/are mentioned.

References. Vancouver guidelines should be used, available at: http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html. Only citations that reinforce or support an idea or finding will be accepted. Correlative numbering with Arabic numerals in parentheses will be used for a citation, according to its first appearance in the text. Citations of: abstracts from scientific meetings, personal communications or papers sent for publication should be avoided.

Journal articles: Last name and initial(s) of the first name. All authors/editors should be included ("and col." will not be accepted). No comma after last name or period between initials. Complete title of article; only the first word of the title and any proper nouns are capitalized. Abbreviated journal title, as indicated in Index Medicus (<http://www.nlm.nih.gov>); year of publication followed by (;), volume followed by (:); hyphenated page numbers (first-last). Example: Vega KJ, Pina I, Krevsky B. Heart transplantation is associated with an increased risk for pancreatobiliary disease. *Ann Intern Med* 1996;124:980-98.

Books and monographs: Last name and initial(s) of first name of all author(s); last name and initial(s) of editors; title of book; edition; publisher; city of publication; year of publication; pages cited (initial-last). Example: Phillips SJ, Whisnant JP. Hypertension and stroke. En: Laragh JH, Brenner BM, editors. Hypertension: pathophysiology, diagnosis and management. 2nd. ed. Raven Press. New York 1995; p.465-478.

Chapters from books: Meltzer PS, Kallioniemi A, Trent JM. Chromosome alterations in human solid tumors. In: Vogelstein B, Kinzler KW, editors. The genetic basis of human cancer. New York: McGraw-Hill; 2002. p. 93-113.

Thesis: González GG. Epidemiología molecular de virus entéricos en niños con diarrea aguda. [Doctoral thesis]. Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas (IVIC); 2008.

Conference reports: Cárdenas E, Peñaloza S, Urdaneta R, Bonfante-Garrido R. Un estudio seroepidemiológico de la toxoplasmosis en áreas rurales del estado Lara, Venezuela (Abstract). Memorias del XIV Congreso Latinoamericano de Para-sitología, 1999. Acapulco, México. p 21.

Main page of a web site: Only when coming from a government agency or a renown international organization. Name of author(s) or organization, document title, URL address (web page), and date of consultation. Example:

National Institute of Health Consensus Development Conference Statement, 1995. Physical Activity and Cardiovascular Health. Available at: <http://www.medscape.com/govNIM/1999/guideline/NIM-card/NIH-card-toc.html>. (Acceso 23 de abril 2000).

Personal communications: All personal communications should be accompanied by a cover letter addressed to Editorial Board and signed by the interested party.

Other types of reference should be consulted at: Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals, 2000. <http://www.icmje.org>

Submission of articles and letters:

Papers should be sent via internet to the "Comité Editorial de *Salus*" at salus@uc.edu.ve, and delivered to the Editorial Office of *Salus* at the following address: Universidad de Carabobo, Facultad de Ciencias de la Salud, Area Básica de Medicina, Dirección de Investigación y Producción Intelectual, Oficina de *Salus*. (al frente de la Escuela de Ingeniería Química), Nguanagua. Estado Carabobo-Venezuela.

Reviewing system: All submissions for publication will be forwarded to the Editorial Board for assessment, in order to verify compliance with the *Instructions to the Authors*. In

case of non-compliance, they will be returned immediately to the author(s). When *Salus* guidelines are met, the Editorial Board will appoint two (2) or more arbiters with expertise in the given field, who will be allowed no more than 30 days for assessing the paper. Once the assessments have been turned in, the Editorial Board will revise the verdicts. The author(s) can only make the corrections suggested by the arbiters or the Editorial Board.

Besides its print publication, *Salus* is also published online at: <http://servicio.bc.uc.edu.ve/fcs/index.htm> or <http://salus-online.fcs.uc.edu.ve/>. (*Salus on line*)

For style issues not mentioned in these guidelines, the Editorial Board will accept the Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals, 2000. Looking over the last issue of *Salus* is recommended to facilitate the organization of a paper.

The Editorial Board reserves the right of accepting or rejecting the submitted papers, and of making the editorial corrections that it deems necessary; in any case, the author(s) will be informed about the cause for rejection or for the need to make changes that will enhance the publication, according to the editorial policy of the Journal. *Salus* will not be responsible for the views expressed by the author(s) in the papers accepted for publication, nor supportive of them.



NORMAS PARA LOS ÁRBITROS

Revista *Salus*

El **Comité Editorial** verificará si el manuscrito se ajusta a las normas respectivas incluidas en la Política General de la Revista.

El **Comité Editorial** mantendrá la confidencialidad de autores y árbitros, y designará al menos dos evaluadores expertos para revisar el manuscrito.

El **Comité Editorial** establecerá la normativa aplicada, que servirá de guía para el proceso de evaluación del artículo. Al respecto los árbitros designados deberán tomar en cuenta las siguientes consideraciones:

- Importancia de la temática abordada.
- Originalidad.
- Enfoque o diseño metodológico.
- Resultados precisos y claramente presentados.
- Pertinencia de la discusión.
- Adecuación de las conclusiones con el propósito de la investigación.
- Organización adecuada.
- Normas de presentación adaptadas a la política general de la revista.
- Título que exprese el propósito de la investigación.
- Extensión del artículo.
- Bibliografía adecuada, actualizada y citada correctamente.
- El dictamen del árbitro concluirá en recomendar si el trabajo puede ser publicado: 1) Sin modificaciones, 2) Con modificaciones mayores (regresa a los autores), 3) Con modificaciones menores, 4) No se sugiere su publicación.

FUNCIONES DEL ÁRBITRO

- Conocer la Política Editorial, Normas y Requisitos de publicación de la Revista.
- Revisar integralmente contenido y forma de los manuscritos sometidos a su consideración.
- Proponer las modificaciones u observaciones necesarias de acuerdo a su experticia, compatibles con la Política General de la Revista y enviarlas en comunicación escrita al Comité Editorial, anexando la hoja de evaluación del artículo.
- Requerir el cumplimiento de las normas éticas en los trabajos sometidos a su evaluación.
- Cumplir con el plazo estipulado por la revista para la evaluación de los artículos (un mes a partir de la fecha de recibo).
- Avisar de manera oportuna sobre posibles retrasos en la evaluación del artículo.
- Mantener confidencialidad, en caso de conocer la identidad de los autores. Evitar comentar o discutir con ellos su criterio y/o sugerir directamente modificaciones al artículo.

GUIDELINES FOR REVIEWERS

Salus Journal

The **Editorial Board** will verify whether the manuscript complies with the Instructions to the Authors contained in the journal's General Policies.

The **Editorial Board** will keep confidentiality of authors and reviewers, and will appoint at least two expert reviewers for assessing the manuscript.

The **Editorial Board** will establish the guidelines for assessing journal articles. Thus, the appointed reviewers should take into account the following aspects:

- Importance of the topic studied.
- Originality.
- Methodological approach or design.
- Accurate and clearly presented results.
- Pertinent discussion.
- Conclusions in agreement with the purpose of the research.
- Proper organization.
- Presentation guidelines in accordance with the journal's General Policies
- Title stating the purpose of the study.
- Length of the article.
- Current, pertinent bibliographic references using Vancouver guidelines for citations.

The reviewer recommendations on the paper may be one of the following: 1) Publication with no changes, 2) Publication with major changes, 3) Publication with minor changes, 4) Publication not recommended.

DUTIES OF REVIEWERS

- To be acquainted with the Editorial Policies, and publication guidelines and requirements of the journal.
- To thoroughly review the content and form of all manuscripts submitted for assessment.
- To suggest needed changes or remarks, based on his/her professional expertise, and in agreement with the journal's General Policies, and to forward them to the Editorial Board in a written communication, attaching the assessment sheet of the paper.
- To ensure that manuscripts submitted for assessment comply with ethical norms.
- To comply with the time period established by the journal for assessing papers (one month from the date of reception).
- To notify promptly of any possible delays in the assessment of papers.
- To keep confidentiality.

SOLICITUD DE PUBLICACIÓN Y CONSTANCIA DE PARTICIPACIÓN

Ciudadanos
 Director Editor y demás Miembros del Comité Editorial
 Revista Salus
 Presente.-

Por medio de la presente envío a Ud. (s) el manuscrito del trabajo titulado: ".....", para que sea sometido a evaluación para la publicación. Manifiesto que son autores y coautores de este trabajo los que figuran en la tabla, habiendo tenido la participación que se indica en la misma: a) Concepción y diseño; b) Recolección y/o obtención de resultados; c) Análisis de los datos; d) Redacción del manuscrito; e) Aprobación de versión final; f) otros (indicar cuál)

Que este trabajo no ha sido publicado, no es duplicado ni redundante, ni ha sido sometido a arbitraje para su publicación por ningún medio de difusión, que los datos son originales y verídicos, que el autor y los coautores ceden los derechos de autor a la revista *Salus*, que el trabajo, tanto en su texto como las tablas y figuras ha sido elaborado de acuerdo a las Instrucciones para los Autores, publicadas por Salus, que las referencias son directamente relacionadas con el trabajo y que el orden de crédito es el que figura en el original adjunto.

Se designa como autor de correspondencia al autor o coautor que figura abajo, con quien el Comité Editorial mantendrá comunicación a través del correo electrónico indicado, que será responsable ante autores y coautores y dará respuesta rápida a los requerimientos del Comité Editorial. No se conocen conflictos de intereses y de haberlos los autores y coautores están obligados a indicarlo en el original junto a la fuente de financiamiento.

Nombre	Participación (colocar solo la letra)	Firma

Atentamente,

.....

Firma

Fecha de consignación

Nombre del Autor de correspondencia:

E- mail..... Teléfono.....

Afiliación (Instituto, Centro, Hospital, etc.)

Volumen 17 (2013)

(Orden alfabético, primer autor)

Acuña González, Iraima María; Harold Guevara Rivas; Mitzy Flores. Educación nutricional bajo el paradigma crítico-dialéctico: Avances preliminares. Vol 17. Número 2. Pag. 17.

Alvarado, Itala; Mardorys Díaz; Marisol García; Juan Escalante; Wilson Menezes; Jesús López. Translucencia intracraneal en fetos de embarazo de 11 a 13 semanas + 6 días. Vol 17. Número 2. Pag. 12.

Arveláez, Lourdes; Antonio Eblen-Zajjur. Inhibición de butircolinesterasa por exposición a Malatión: Efectos sobre nocicepción y motricidad en ratas. Vol 17. Número 2. Pag. 31.

Aular, Yalitza. (Tópicos de Actualidad). Disruptores endocrinos: un nuevo informe con recomendaciones para reducir sus efectos adversos a la salud. Tópicos. Vol 17. Número 1. Pag. 4

Barrios, Emilia. (Editorial). Veinte años de investigación parasitológica en el Instituto BioMolP y el dilema de la Producción Intelectual versus la Autogestión de recursos. Vol 17. Suplemento. Pag. 3.

Barrios, Emilia; Deyanira Guevara; Olga Ojeda; Viana Pinto; Wolfan Araque; Víctor Delgado; María Gabriela Barrios. Morfología y respuesta de anticuerpos IgM e IgG anti-Blastocystis sp. en pacientes con síntomas gastrointestinales. Vol 17. Número 3. Pag. 17.

Barrios, Emilia; Jesús Rodríguez; Naim Richani; Wolfan Araque; Juan F Quintana; Lisset Sánchez. Efecto del tratamiento con praziquantel sobre la actividad de la fosfatasa alcalina, fosfatasa ácida, superóxido dismutasa en extractos crudos y productos de excreción-secreción de gusanos de Schistosoma mansoni. Vol 17. Suplemento. Pag. 40.

Barrios, Emilia; Víctor Delgado; Wolfan Araque; Juan F Quintana; Olga Ojeda; Jennifer Ayala. El factor de crecimiento del endotelio vascular hepático en la infección murina por Schistosoma mansoni. Vol 17. Número 3. Pag. 22.

Barrios, Emilia; Stanísfel Castillo; Eurimar Goitia; Olga Ojeda; Wolfan Araque; Víctor Delgado. Mantenimiento y transporte del Blastocystis sp. en condiciones de vitalidad. Vol 17. Suplemento. Pag. 28.

Barrios, María Gabriela; Emilia Elena Barrios; María Lorena Marquez; Rowhiny Hernández; Juan Fernando Quintana; Olga Ojeda. Efecto de los microorganismos acuáticos (rotífera y ciliata) sobre la emisión de cercarias de Schistosoma mansoni, por Biomphalaria glabrata en el laboratorio. Vol 17. Suplemento. Pag. 35.

Díaz, Mardorys; Rosanna Amato; José G. Chávez; Mónica Ramírez; Shirley Rangel; Lucy Rivera; Jesús López. Depresión y ansiedad en las embarazadas. Vol 17. Número 2. Pag. 25.

Espig, Herbert; Ivana Silva. El trabajo especial de grado: Dos momentos en la escuela de medicina. Vol 17. Número 3. Pag. 39.

Galleguillos, María Alarcón; Rafael Fernández Da Silva. Aplicación terapéutica del Aloe vera L. en Odontología. Vol 17. Número 3. Pag. 33.

García de Yeguez, Marisol. (Editorial). Las Academias Nacionales de Venezuela y la universidad. Vol 17. Número 2. Pag. 3.

García de Yeguez, Marisol. (Editorial). Las publicaciones científicas y el acceso abierto. Vol 17. Número 3. Pag. 3.

Graterol, Diana; Dioglenny Ramírez; Andrea Ramos; Rosa Yanet Arteaga; Oriana Mundaray; Wilmer Pineda; María Consuelo Navarro; María Isabel Domínguez; Ana Rita De Lima; Víctor Tulio Contreras. Epimastigogénesis de Trypanosoma cruzi Dm28c en medio ML15-HA: Análisis proteico, glicoproteico y antigénico. Vol 17. Suplemento. Pag. 12.

Graterol, Diana; Rosa Yanet Arteaga; Ángel Castillo; Gabriel Díaz; Oriana Mundaray; Wilmer Pineda; María Consuelo Navarro; María Isabel Domínguez; Ana Rita De Lima; Víctor Tulio Contreras. Cambios morfológicos, proteicos, glicoproteicos y antigénicos de Trypanosoma cruzi cultivado en medio axénico con tensiones de oxígeno diferentes. Vol 17. Suplemento. Pag. 4.

Landaeta Echarry, José Eduardo. (Tópicos de Actualidad). Avances en la especialidad Ginecología Infanto Juvenil. A propósito de la celebración del Congreso Internacional. FECOLSOG. Vol 17. Número 3. Pag. 5.

Ledezma, Yhol; María Ledezma; Marilyn León; Wilmer Pineda; Rosa Arteaga; María C. Navarro; Víctor Contreras; Ana Rita De Lima. Relación entre cambios en la expresión de proteasas y metacicloogénesis espontánea asociadas a las condiciones de mantenimiento de Trypanosoma cruzi en el laboratorio. Vol 17. Suplemento. Pag. 47.

Luigi, Teresita; Legna Rojas; Oscar Valbuena. Evaluación de la calidad higiénico-sanitaria de leche cruda y pasteurizada expendida en el estado Carabobo, Venezuela. Vol 17. Número 1. Pag. 25.

Mandry Llanos, Enrique J. A. (Honor a quien honor merece). El Profesor Guillermo Mujica de mis recuerdos. Vol 17. Número 2. Pag. 49.

Montoreano, Ricardo. (Editorial). ¿En papel o en Internet?. Vol 17. Número 1. Pag. 3.

Mundaray, Oriana; Nicolás Palomo; Marvin Querales; Ana Rita De Lima; Víctor Contreras; Diana Graterol; Emilia Barrios. Factores de riesgo, nivel de conocimiento y seroprevalencia de enfermedad de Chagas en el Municipio San Diego, Estado Carabobo. Venezuela. Vol 17. Suplemento. Pag. 19.

Pérez-Aguilar, Mary Carmen; Loredana Goncalves; Nora Mogollón; Rafael Bonfante-Cabarcas. O-glicosilación incompleta en células cancerígenas y parásitos: Importancia biomédica. Vol 17. Número 2. Pag. 42.

Pérez, Luis Manuel; Lourdes Sánchez; Harú Martínez de Cordero; William Quintana. Comparación de las pruebas de permutación y asintóticas aplicadas en tablas de contingencia de dimensión $r \times c$ no ordenadas utilizadas en estudios biomédicos. Vol 17. Número 1. Pag. 40.

Querales, Marvin; César Sánchez; Marisel Querales. Dislipidemias en un grupo de adultos aparentemente sanos. Vol 17. Número 1. Pag. 7.

Querales, Marvin; Jesús Torres; Diana Graterol; Rosa Arteaga; María Navarro; Víctor Contreras; Willmer Pineda; Ana Rita De Lima. Cambios metabólicos durante la epimastigogénesis in vitro de *Trypanosoma cruzi*. Vol 17. Número 3. Pag. 8.

Quevedo, Carlos; Antonio Eblen-Zajjur. Efecto del bloqueo de canales ionotrópicos voltaje dependiente de calcio sobre las descargas neuronales mecanorreceptivas. Vol 17. Número 3. Pag. 47.

Reigosa, María Belén; Kristyl Burgos; Glamir Quero; Roberto Ramia; Richard Kristen; Claudia Pérez; Belén Salinas. Síncope vasovagal en pacientes pediátricos. Vol 17. Número 2. Pag. 37.

Reyes de Fuentes, Doris; Rafael Fernández Da Silva. Efecto biocida in vitro del extracto foliar de *Azadirachta indica* en *Staphylococcus* sp y *Pseudomonas* sp. Vol 17. Número 3. Pag. 27.

Salinas de Reigosa, Belén. (Tópicos de Actualidad). Microbiota intestinal: clave de la salud. Vol 17. Número 2. Pag. 5.

Sanmiguel, Flor; Amarilis Guerra. Modelo teórico con enfoque de enfermería cultural sobre lactancia materna en mujeres con diabetes. Vol 17. Número 1. Pag. 34.

Varela, Indira; Alida Sequera; Rhaiza Olivero. Detección de hemoglobinopatías en recién nacidos del Hospital Materno Infantil "Dr. José María Vargas" de la ciudad de Valencia, Venezuela. Vol 17. Número 2. Pag. 7.

Viso, Miguel; Zulma Rodriguez; Luis Aponte; Ana Barboza; Paola Barreto; Merlin Villamizar; Antonio Cabrera de León; Yolima Fernández; Elissa Galdona; Aldo Reigosa; Carlos Callegari. Insulinorresistencia, obesidad y síndrome metabólico. Cohorte CDC de Canarias en Venezuela. Vol 17. Número 1. Pag. 18.

Yegüez-Marín, Francisco; Marisol García de Y; Delvalle Gil. Depresión en embarazadas en el segundo trimestre de gestación y su impacto en la presión arterial. Vol 17. Número 1. Pag. 12.



**Congreso Venezolano de
Puericultura y Pediatría**

**"Dra. Haydee
Parra de Soto"**

01/Sept/2014 - 05/Sept/2014
Hotel Crowne Plaza Maruma
Palacio de Eventos de Venezuela
Maracaibo – Edo. Zulia

REQUISITOS DE LA REVISTA *Salus* PARA RECEPCIÓN DE TRABAJOS QUE SERÁN SOMETIDOS A CONSIDERACIÓN DEL COMITÉ EDITORIAL

1. (Marque la opción según corresponda)

Tipo de Artículo:

- ☐ ARTICULO ORIGINAL (Máximo 20 páginas).
- ☐ ARTICULO DE REVISIÓN (Máximo 20 páginas).
- ☐ ENSAYO (Máximo 20).
- ☐ CASO CLÍNICO (Máximo 10 páginas).
- ☐ NOTA BREVE (Máximo 5 páginas, incluyendo 2 figuras o tablas).
- ☐ HONOR A QUIEN HONOR MERECE (Máximo 5 páginas). Por invitación del Comité Editorial.
- ☐ TÓPICOS DE ACTUALIDAD (Máximo 2 páginas). Por invitación del Comité Editorial.
- ☐ CARTAS AL EDITOR (Máximo 2 páginas).

2. Haga una marca en la columna de la derecha si ha cumplido con el requisito.

REQUISITOS PARA PUBLICACIONES DE LA REVISTA <i>Salus</i>	CUMPLE
CARTA DE SOLICITUD DE PUBLICACIÓN Y CONSTANCIA DE PARTICIPACIÓN.	
TÍTULO DEL TRABAJO (En minúscula, negritas y máximo 90 caracteres).	
TÍTULO CORTO PARA IDENTIFICAR EL TRABAJO (Máximo 6 palabras).	
NOMBRE Y APELLIDO DE TODOS LOS AUTORES.	
INSTITUCIÓN DE ADSCRIPCIÓN DE LOS AUTORES (Dirección completa).	
NOMBRE, APELLIDO Y DIRECCIÓN ELECTRÓNICA DEL AUTOR DE CORRESPONDENCIA (Con quien se comunicará el Comité Editorial).	
RESUMEN (Máximo 250 palabras).	
PALABRAS CLAVE (De 3 a 6).	
TÍTULO DEL TRABAJO EN INGLÉS.	
ABSTRACT (Máximo 250 palabras).	
KEY WORDS (De 3 a 6).	
REFERENCIAS (Siguiendo las Normas Vancouver y con enlaces activos en la web)	
AGRADECIMIENTOS (Opcional).	
FINANCIAMIENTO (Opcional).	
TABLAS REALIZADAS DE ACUERDO A INSTRUCCIONES (En formato tabla Word)	
FIGURAS REALIZADAS DE ACUERDO A INSTRUCCIONES.	
CONSIGNACIÓN DE 3 COPIAS IMPRESAS DEL ARTICULO	
VERSION ELECTRÓNICA EN CD (Identificando título corto, autor de correspondencia, fecha)	