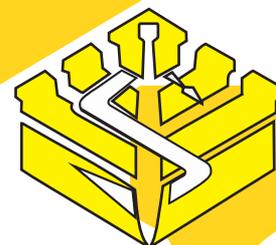




Universidad de Carabobo

Salus



Facultad de Ciencias de la Salud

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

VOLUMEN 24 - N° 3
SEPTIEMBRE/DICIEMBRE 2020

(p) I.S.S.N. 1316-7138 (p) Depósito Legal: PP97-0182
(e) I.S.S.N. 2443-440X (e) Depósito legal PPI201302CA4248

EDITORIAL

Reflexiones a la vera del camino sobre la Pandemia por Covid-19.

TÓPICOS DE ACTUALIDAD

¿Es Salus una revista electrónica?

ARTÍCULOS

Efecto biocontrolador de *Azadirachta indica* (Meliaceae) sobre *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae) en condiciones de laboratorio.

Hemoglobina glucosilada como indicador de trastorno metabólico en escolares obesos.

Efecto hemolítico, hemaglutinante y de coagulación del veneno de *Scolopendra gigantea*.

Factores de riesgo socioculturales y obstétricos asociados al aborto incompleto en mujeres peruanas.

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

La medicina materno fetal avanza hacia la cirugía fetal correctiva.

Política general de la revista e instrucciones para los autores.

Normas para los árbitros.



ÍNDICE REVENCYT: RVS001

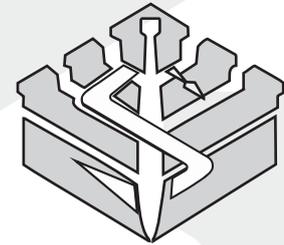
<http://servicio.cid.uc.edu.ve/fcs/>
<http://salus-online.fcs.uc.edu.ve/>

CAMPUS BÁRBULA, NAGUANAGUA
CÓDIGO POSTAL 2005
VALENCIA - VENEZUELA



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.

Director: 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

Coordinador: María Páez

E-mail: ceinut@uc.edu.ve

Líneas de Investigación:

Nutrición de Embarazo. Hambre oculta-Micro Nutrientes. VITA 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

Director: 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

Coordinador: 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, Naguanagua.

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, Naguanagua. 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: griera@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

Coordinador: 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

Coordinadora: 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 Naguanagua, Estado Carabobo, Venezuela.

E-mail: salus@uc.edu.ve

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



Universidad
de Carabobo

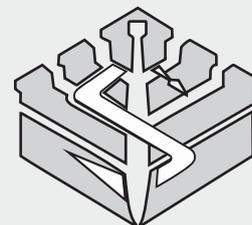
UNIVERSIDAD DE CARABOBO AUTORIDADES RECTORALES

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

Comisionado del Decano Sede Aragua
María Lizardo

Asistente al Decano
Daniel Aude

Directora Escuela de Medicina Sede Carabobo
Rafael Green

Director 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

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

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

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

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

Director de Postgrado Sede Carabobo
Jessica Tweeboom

Directora de Postgrado Sede Aragua
José Sanchez

Directora BIOMED
Elizabeth Ferrer

Directora INVESNUT
María Concepción Páez

Directora BioMoIP
Emilia Barrios

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

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

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

**Director de Docencia y Desarrollo Curricular
Sede Aragua**
Yanira Chacín Lanza

Directora de Extensión Sede Carabobo
Everilda Arteaga

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

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

**Coordinador 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

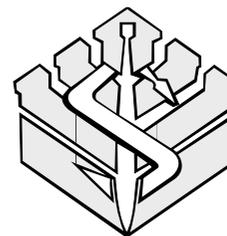
Directora TIC Sede Carabobo
Salvador Bucella

Director TIC Sede Aragua
Daniel Vivas

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

Coordinador Biblioteca Sede Aragua
Mariela López

Secretaria Consejo de Facultad
Judith Bimanis



Presidente del Consejo Superior

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

Editora

Marisol García de Yeguez  
Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad de Carabobo
Valencia, Venezuela.

Co-Editor

German González Mago  
Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad de Carabobo
Valencia, Venezuela.

Asesor Técnico

Milagros Del Valle Espinoza Z  
Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad de Carabobo
Venezuela.

Miembros

Carlos Cesare Callegari Valdiserra  
Universidad del Sur de la Florida. Florida, Estados Unidos

Juan Ernesto Ludert  
Centro de Investigación y de Estudios Avanzados.
Instituto Politécnico Nacional. Ciudad de México, México

María Perterguer  
Centro Nacional de Microbiología del Instituto de Salud
Carlos III. Dpto de Microbiología y Parasitología de la
Facultad de Farmacia Universidad Complutense de
Madrid, España.

Ángel Fernández  

Berta Guevara  

Carmen Amarilis Guerra Sánchez  

Gabriela Romero  

Harold Wilson Guevara Rivas  

Luis Pérez  

Yalitza Aular de González  

Yasmín Rubio  

Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Carabobo
Venezuela

Salus online

Ricardo Montoreano  
Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Carabobo
Maracay, Venezuela

Miembros Honorarios

María Jordán de Pelayo

Wolfan Araque

Gladys Febres de Salas

Mercedes Márquez

Asesores nacionales

Aldo Reigosa  
Centro de Investigaciones Médicas y Biotecnológicas de la
Universidad de Carabobo (CIMBUC), Facultad de Ciencias de la
Salud, Universidad de Carabobo, Venezuela

Cruz Manuel Aguilar  

Centro de Investigaciones en Enfermedades Tropicales (CIET),
Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Carabobo,
Venezuela

Esmeralda Vizzi  
Laboratorio de Biología de Virus, IVIC, Venezuela

Julio González  
Laboratorio de Investigación del Postgrado de la Escuela de
Bioanálisis (LIPEB). Departamento Clínico de Bioanálisis. Escuela
de Bioanálisis

Manuel Velasco  
Unidad de Farmacología Clínica, Escuela de Medicina José María
Vargas, Universidad Central de Venezuela, Venezuela

Nelina Ruiz-Fernández  
Dpto de Morfopsiopatología, Escuela de Bioanálisis, Facultad de
Ciencias de la Salud, Universidad de Carabobo, Venezuela

Asesores internacionales

Antonio Eblen  
Laboratorio de Neurofisiología Traslacional, Facultad de Medicina
Universidad Diego Portales, Santiago, Chile

Diamela Carias  
Universidad del Desarrollo, Chile. Universidad Simón Bolívar,
Venezuela

Lucianna Vaccaro Muñoz  
Unidad de Parasitología e Inmunología. Facultad de Farmacia.
Universidad San Pablo CEU, España

María del Pilar Navarro  
Universidad Científica del Sur, Perú

Michael Parkhouse  
Infections & Immunity Group, Instituto Gulbenkian de Ciência,
Portugal

Nelson Orta Sibú  
Profesor Visitante "Hospital General Universitario" y Asesor de
publicaciones médicas, Dpto. de Pediatría, "Hospital de Gandia".
Valencia. España

Correctores de Redacción y Estilo / Idiomas

Jeannette Silva  

Luis Diaz 

Ricardo Montoreano 

Siofy de Orta 

Diagramación

Mayra Rebolledo (Webmaster) 

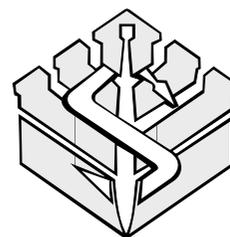
Address:

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

 salus@uc.edu.ve

 [@RevistaSalus](https://twitter.com/RevistaSalus)

 www.facebook.com/RevistaSalusFCS



Salus es una revista arbitrada de divulgación científica multidisciplinaria editada por la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad de Carabobo, Valencia, Venezuela. Su objetivo es propiciar y promover la divulgación de la investigación en el ámbito del conocimiento científico, humanístico y social en los diferentes campos de la investigación básica y/o aplicada en Ciencias de la Salud.

El proceso de evaluación de manuscritos recibidos descritos en las normas de publicación, entrarán en el proceso de arbitraje doble ciego para revisión por pares, se exigirá la presentación del dictamen del comité de ética reconocido por la autoridad de salud (u órgano similar) de cada país. Los trabajos enviados a publicación podrían ser sometidos a detector de plagio online de libre acceso.

La revista *Salus* se encuentra indizada en EMBASE y el Índice de Revistas Venezolanas en Ciencia y Tecnología (Revenct - Índice RV5001) - Fundacite Mérida; REDALYC (Red de Revistas Científicas de América Latina y el Caribe). Incluida en el Registro de Publicaciones Científicas y Tecnológicas Venezolanas FONACIT y en la plataforma Matriz de Información para el Análisis de Revistas (MIAR) de la Facultad de Biblioteconomía y Documentación de la Universidad de Barcelona. Registrada en LATINDEX (Catálogo), Sistema Regional de Información en Línea para Revistas Científicas de América Latina, España y Portugal, y en Scientific Electronic Library Online (SciELO), MIAR <http://miar.ub.edu/issn/1316-7138>. Registrada en la base de datos PERIODICA. Miembro de la Asociación de Editores de Revistas Biomédicas Venezolanas-ASEREME.

La periodicidad anual de *Salus* comprende tres números ordinarios.

Es difundida a través de las plataformas de acceso público.

<http://servicio.bc.uc.edu.ve/fcs>

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

<http://miar.ub.edu/issn/1316-7138>

<https://ror.org/05sj7yp62>

Contenido

EDITORIAL

Reflexiones a la vera del camino sobre la Pandemia por Covid-19.

Cruz Manuel Aguilar 4

TÓPICOS DE ACTUALIDAD

¿ Es *Salus* una revista electrónica?.

Marisol García de Yeguez 6

ARTÍCULOS

Efecto biocontrolador de *Azadirachta indica* (Meliaceae) sobre *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae) en condiciones de laboratorio.

Jhøjailith Rodríguez, Elvira Sánchez, Doris Reyes, Rafael Fernández Da Silva 8

Hemoglobina glucosilada como indicador de trastorno metabólico en escolares obesos.

Nyleth García, Nerkis Angulo, Sobeida Barbella de Szarvas, Dora González, Ana Hernández, Anairis Escobar 13

Factores de riesgo socioculturales y obstétricos asociados Efecto hemolítico, hemaglutinante y de coagulación del veneno de *Scolopendra gigantea*.

Eucandis Fuentes, Claudio Granado, Carlos Moreno, Rafael Fernández, Mario Palacios 19

Factores de riesgo socioculturales y obstétricos asociados al aborto incompleto en mujeres peruanas.

Walter Gómez Gonzales, Maria Santisteban Chapoñan, Luis Chihuantito Abal, Carlos Gamarra Bustillos 26

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

La medicina materno fetal avanza hacia la cirugía fetal correctiva.

Carlos Curda, Marisol García de Yeguez 32

Políticas e instrucciones para los autores 39

Normas para los árbitros 47

Requisitos para la publicación, constancia de participación y carta de originalidad 49

Dirección:

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

✉ salus@uc.edu.ve

🐦 [@RevistaSalus](https://twitter.com/RevistaSalus)

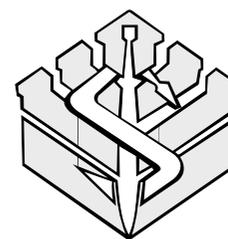
📘 www.facebook.com/RevistaSalusFCS

Diagramación y diseño:

Mayra Rebolledo
mrebolle@uc.edu.ve

Imagen de Portada: Collage alegórico.

Salus



Journal of the Faculty of Health Sciences
of the University of Carabobo

VOLUME 24 - N° 3
SEPTEMBER/DECEMBER 2020

(e)I.S.S.N. 2443-440X
(p)I.S.S.N. 1316-7138

(e)DEP. LEGAL PPI201302CA4248
(p)DEP. LEGAL PP97-0182

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.

The manuscript evaluation process received described in the publication, will enter the process of double-blind peer review arbitration, the presentation of the opinion of the ethics committee recognized by the authority of health (or similar organ) of each country. Papers submitted for publication could be subjected to a free access online plagiarism detector

Salus is indexed in EMBASE, REVENCYT (Science and Technology Scientific Journals, code RV5001), FUNDACITE Mérida, REDALYC (Network of Scientific Journals from Latin America and the Caribbean) which is included in FONACIT's Venezuelan science and technology publications 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.

It is also registered in the PERIODICA data base, Scientific Electronic Library Online (Scielo) databases, MIAR <http://miar.ub.edu/issn/1316-7138>. A member of ASEREME, the Association of Publishers of Venezuelan Biomedical Journals.

The annual periodicity of *Salus* is three ordinary numbers. Diffused through public access platforms.

<http://servicio.bc.uc.edu.ve/fcs>
<http://salus-online.fcs.uc.edu.ve>
<http://miar.ub.edu/issn/1316-7138>
<https://ror.org/05sj7yp62>

Table of Contents

EDITORIAL

Roadside reflections on the Covid-19 Pandemic.

Cruz Manuel Aguilar4

CURRENT TOPICS

Is *Salus* an electronic magazine?.

Marisol García de Yeguez

ARTICLES

Biocontroller effect of *Azadirachta indica* (Meliaceae) on *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae) under laboratory conditions.

Jhojailith Rodríguez, Elvira Sánchez, Doris Reyes, Rafael Fernández Da Silva8

Glucosilada hemoglobin as an indicator of disorder metabolic in obese schoolchildren.

Nyleth García, Nerkis Angulo, Sobeida Barbella de Szarvas, Dora González, Ana Hernández, Anairis Escobar 13

Hemolytic, hemagglutinating and coagulation effect of the venom *Scolopendra gigantea*.

Eucandis Fuentes, Claudio Granado, Carlos Moreno, Rafael Fernández, Mario Palacios 19

Socio-cultural and obstetric risk factors associated with incomplete abortion in peruvian women.

Walter Gómez Gonzales, Maria Santisteban Chapoñan, Luis Chihuantito Abal, Carlos Gamarra Bustillo 26

REVIEW ARTICLE

Maternal-fetal medicine moves toward corrective fetal surgery.

Carlos Curda, Marisol García de Yeguez..... 32

General policies and instructions to authors..... 43

Guidelines for reviewers..... 48

Address:

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

✉ salus@uc.edu.ve

🐦 @RevistaSalus

📘 www.facebook.com/RevistaSalusFCS

Diagramación y diseño:

Mayra Rebolledo
mrebolle@uc.edu.ve

Cover image: Alegore collage

Reflexiones a la vera del camino sobre la Pandemia por Covid-19.

Roadside reflections on the Covid-19 Pandemic.

Vivir una pandemia puede ser considerado algo desafortunado o, para algunas personas, más optimistas, interesante por lo novedoso, aun con los riesgos que ello implica, ya que en la historia de la humanidad, se han documentado 4 pandemias importantes con un intervalo cíclico aproximado de 100 años: la presentada en 1.720 debida a la peste bubónica (también llamada "peste negra") causada por la bacteria, *Yersinia pestis*; la del cólera en 1.820 por otra bacteria, el *Vibrio cholerae*; en 1918 por la denominada "Gripe Española", producida por un virus influenza AH1N1, posiblemente de origen aviar y, la actual que nos afecta, causada por el virus SARS-CoV-2, que produce la infección/ enfermedad del Coronavirus-2019 (Covid-19), con posibles reservorios primarios en murciélagos y pangolines de China. Sobre esta última pandemia se han tejido varias interrogantes e hipótesis: ¿Que fue una variedad de Coronavirus que se diseminó accidentalmente a partir de un laboratorio de Investigación virológico ubicado en la población de Wuhan, en China, de ahí la connotación de "virus Chino"; ¿Que fue un virus modificado genéticamente con comportamiento diferente en cuanto a la transmisión y patogenicidad en el humano?, y de ahí, hasta involucrarlo, como arma biológica a nivel global para producir caos general, descalabro de la economía, principalmente en los países de la esfera occidental, para configurar un nuevo orden de poder mundial bajo el liderazgo ya no de los Estados Unidos sino de China, ya que la diseminación del virus se dio desde éste último país cuando, confidencialmente, existían serios conflictos y tensiones político-económicas, principalmente entre estos dos países, ambos potencias mundiales.

El impacto ocasionado por la diseminación de la epidemia con carácter de pandemia decretada por la OMS el 11 de marzo de este año 2020, ha tenido visos de catástrofe en todos los órdenes de la actividad humana con alteración de la normal convivencia social, por lo que los gobiernos han tenido que establecer medidas de cuarentena prolongada, distanciamiento entre las personas, y de higiene personal y colectiva.

La crisis sanitario-asistencial creada por la gran demanda de atención en las dependencias de salud, principalmente hospitalaria, para atender a los pacientes con sintomatología moderada o grave respiratoria-pulmonar, ha conducido al colapso del sector salud, incluso en países desarrollados los cuales poseían una organización sanitaria robusta, con personal médico y auxiliar calificado, con suficiente dotación de insumos, camas y tecnología moderna en los ambulatorios y en los servicios de emergencia. Estas

instituciones fueron desbordadas por la gran cantidad de enfermos a ser atendidos e internados, algunos en salas de terapia intensiva donde ha habido la necesidad de contar con equipos para la intubación asistida debido a la grave insuficiencia respiratoria y afectación sistémica producida en el curso clínico de la enfermedad así como por las muertes habidas por tal motivo, incluso en el personal médico y auxiliar infectado intrahospitalariamente en el proceso de la atención de los pacientes.

Así, desde diciembre de 2019 se fue documentando todo lo relativo a la infección/enfermedad, la identificación del virus causante, caracterizándose como una nueva variedad de coronavirus -el SARS-CoV-19, su potencial de transmisión vía respiratoria y rápida diseminación entre humanos, principalmente de persona a persona y adicionalmente por contaminación de manos, de mucosas: oculares, nasal y bucal. Clínicamente se estableció que la infección/enfermedad, se presentaba inicialmente con un cuadro clínico similar a la gripe, con muy escasa o poca sintomatología con fase aguda benigna (en números redondos, aprox. 80%), que podía remitir con o sin tratamiento o evolucionar a una fase moderada (aprox. 20%) donde podía presentarse síntomas más floridos y compromiso importante de la función pulmonar con dificultad respiratoria y de la perfusión de oxígeno, en pacientes que necesitaban ser aislados y hospitalizados, quienes, podían agravarse (aprox. 5%), más que todos ancianos, personas de la 3ª edad que ya poseían comorbilidades previas (problemas cardiacos, hipertensión arterial, diabetes, insuficiencias respiratorias, inmunodepresión), en quienes podían desencadenarse complicaciones e incluso la muerte.

Reflexionando sobre esto, es curioso que en la naturaleza puede observarse como en las poblaciones animales, los más débiles son los ejemplares más viejos, enfermos y con poca capacidad de respuesta a las agresiones del medio ambiente, por lo que cualquier agente infeccioso puede debilitarlos, causarles la muerte o ser presa fácil de sus depredadores. Es parte de la selección natural, sobrevive el más fuerte. ¿La actual pandemia por Covid-19 no será más que un mecanismo de selección natural en la población humana, y hasta posiblemente desatada por el mismo ser humano?; ¿Por qué, siendo inicialmente su transmisión considerada como zoonótica, ahora se presenta como antroponótica y los animales domésticos, al parecer, no son considerados fuentes de infección?; ¿Será que aun, no hay suficientes investigaciones que aclaren y concluyan al respecto?; ¿Que explica que la gente joven, en general,

presente formas clínicas benignas mientras que los adultos y más en extrema edad, con o sin comorbilidades, presenten formas más aparatosas y mortales?; la denominada fase “asintomática” considerada de alta transmisión, ¿Se presentará de forma similar en la gripe y otras infecciones respiratorias?; ¿Cuáles serán los mecanismos inmunológicos precisos (humoral y celular) involucrados en la fisiopatología de la infección/enfermedad en el Covid-19, y en la determinación de resistencia y/o protección ante la infección por el SARS-CoV-19?, ¿Cuáles sus medidas más eficientes para su control y prevención?...

Sobre este último aspecto, ya en las anteriores pandemias había sido preconizada la cuarentena como medida efectiva para evitar la infección a persona a persona y prevenir la transmisión. Siendo el caso de puerta de entrada del virus por vía respiratoria principalmente por las gotículas de saliva en aerosol y por contaminación de las mucosas, bucal, nasal y ocular, por el contacto con las manos infectadas; de ahí la necesidad del distanciamiento corporal, el lavado frecuente de las manos con agua y jabón, así como limpieza con soluciones alcoholadas con más del 60% de concentración como acciones preventivas. Pero, la medida más efectiva es estimular el sistema inmunológico para crear inmunidad protectora suficiente, es la vacuna.

Actualmente se están ensayando unos 160 proyectos de vacunas para Covid-19 a nivel de los laboratorios calificados para tal fin a nivel mundial, principalmente en los países desarrollados, donde la investigación para la producción de varios tipos de vacunas están cumpliendo las fases I, II y III, aceptadas por la OMS para su desarrollo, a través de pruebas de laboratorio, tanto “in vitro”, “in vivo” en animales de experimentación, como mediante la inoculación de los antígenos en grupos restringidos o en poblaciones muestrales mayores (con sus correspondientes controles con placebo), para constatar la inducción de inmunidad protectora y verificar que la vacuna no produzca daño. Esto, no sólo se ha convertido en una carrera contra el tiempo sino también en una competencia entre diferentes países involucrados del eje oriental y occidental del mundo para obtenerlas en el menor tiempo posible, bajo la presión de sus habitantes y de toda la humanidad que tiene cifrada la esperanza de que las vacunas que se están ensayando garanticen volver a la normalidad. Ello no se presenta fácil ya que aparte del reto que significa el producir vacunas: seguras, efectivas, duraderas y escalables para su aplicación a nivel mundial, lleva varios años pues deben haber cumplido los requisitos de diferentes fases científicamente exigidas para tal fin, y de tener éxito y haber definido las dosis, intervalos entre ellas y vías de aplicación, a esto se suma posteriormente, la factibilidad de su distribución efectiva a gran escala en un mundo de aprox. 7.500 millones de habitantes, en poblaciones con mucha desigualdades.

Esto se está llevando a cabo con una especie de guerra política y económica para mostrar al mundo cual es el mejor sistema ideológico-social, la mejor vacuna, su

eventual gratuidad o costo y hasta las ganancias que ello podría generar de acuerdo a las inversiones realizadas por los laboratorios en obtenerla. Es la vacuna como prestigio científico y/o negocio, hasta con prioridad de su uso como instrumento político-militar ya que, por lo visto, serán producidas varias versiones de vacunas, por varios países con diferentes ideologías políticas. De ahí que, se podría inferir: si el virus fue creado en un laboratorio y diseminado expreso para generar la pandemia, esto, ¿No sería también un objetivo para crear las vacunas y, además, obtener beneficios para garantizar poder político y económico? Igual puede decirse con la producción de un sinnúmero de medicamentos que se están ensayando.

En esta carrera en la producción de vacunas y medicamentos para la prevención, tratamiento y control de la pandemia, ¿Se estarán cumpliendo los estrictos protocolos de bioética requeridos?; ¿Hay supervisión y control efectivo al respecto?; ¿La OMS, como organismo rector multilateral global ha estado y estará a la altura del reto que significa el ser arbitro en cuanto a la transparencia, seguimiento, observancia, corrección, imparcialidad en la aprobación de los protocolos científicos y éticos llevados a cabo para la producción de vacunas y medicamentos o ha sido sobrepasada su acción y se encuentra impotente en el cumplimiento de sus funciones?; ¿Será que vamos a salir vivos de esta pandemia, con todos los órganos funcionando y poder contar las experiencias vividas?; ¿Será que el caos creado por la pandemia a todo nivel conducirá a la aparición de un nuevo orden mundial?. Son algunas preguntas planteadas, entre otras, que necesitan evaluación, discusión y respuestas para aportar soluciones en la toma de decisiones presentes y futuras.

Un aspecto a favor en toda esta situación es que la ciencia biomédica y tecnología del siglo XXI, con los avances habidos entre la última pandemia y la presente es competente en dar solución en el corto y mediano plazo a los problemas planteados por el impacto que ha generado Covid-19 en nuestra sociedad. Entre tanto, el criterio general es que Covid-19 ha llegado para quedarse y que vamos a tener que continuar conviviendo con el virus en esta pandemia ¿hasta cuándo?, y luego, hasta que se establezca como una endemia.

Cruz Manuel Aguilar  

Fundador y Actual Asesor del Centro de Investigaciones en Enfermedades Tropicales, CIET-UC.
San Carlos, Edo. Cojedes, Venezuela.

El origen y desarrollo de las revistas electrónicas se produjo con la transición del mundo impreso al electrónico.

La aparición, hace algunos años, de las primeras publicaciones periódicas electrónicas hizo suponer que en muy poco tiempo éste sería el medio por el que las comunidades científicas iban a difundir sus estudios y a estar informados de lo que se producía en las distintas disciplinas del conocimiento humano.

En esta edición, Salus ha seleccionado para el Tópico de Actualidad a la editora e investigadora de la revista Marisol García de Yeguez para tratar este interesante tema de actualidad

Comité Editorial Salus

¿ Es *Salus* una revista electrónica?

Las revistas electrónicas se están imponiendo como sistema de transmisión de la investigación científica. Se hace necesario reconocer las principales características de las publicaciones periódicas electrónicas, así como las fuentes de información que existen para acceder a los datos sobre revistas impresas y electrónicas y los procedimientos que están empleando para difundir y comercializar las revistas electrónicas.

Debemos resaltar que estas revistas electrónicas son publicaciones periódicas que se generan a través de elementos electrónicos. Sus características principales son la rápida difusión, el ahorro de coste y la fiabilidad para su uso, ya que un documento electrónico puede ser manipulado constantemente.

Desde hace algún tiempo la comunidad científica siente la necesidad de nuevos modelos de publicaciones. Modelos que no sean solo una copia electrónica de la página impresa, como documento PDF, sino que permitan al investigador interactuar con otros investigadores y con sistemas automatizados subyacentes a las nuevas concepciones de publicaciones (1)

Un documento electrónico no es una versión electrónica de un documento tradicional en papel, con hipervínculos, fotos coloridas y animaciones ilustrativas, En cambio, un documento electrónico es un documento que comprende una variedad de diferentes tipos de información que se presentan juntas por un autor con el fin de formular un argumento científico integral (2)

En las últimas décadas, las mejoras en el artículo académico han sido principalmente en términos de entrega (electrónicamente), descubrimiento (búsqueda de texto completo), así como una serie de mejoras específicas, en menor escala, con la posibilidad de cargar datos

complementarios. Sin embargo, en términos de estructura y forma. El artículo actual es, en general, el mismo que en las primeras revistas de siglo XVII. (3)

Durante hace muchos años se ha vivido un período de incertidumbre que aún está muy presente. Los editores no sabían por qué modelo inclinarse para poner en red una publicación existente o para usar Internet como espacio de creación de nuevos proyectos. Al mismo tiempo, las tecnologías existentes, si bien eran válidas, no se ajustaban a la realidad de la revista electrónica, que implica una constante actualización y rapidez en el proceso de localización y carga de la información. En estos momentos puede afirmarse que todas las condiciones necesarias para la expansión de las revistas electrónicas se cumplen holgadamente: existen tecnologías específicas, usuarios inclinados a su uso y preparados para el mismo y suficientes medios para la difusión de la producción científica. (4)

Salus online es la versión electrónica de la impresa que, en los momentos es posible gracias al repositorio institucional que contribuye con la digitalización, innovación educativa en la Universidad de Carabobo.

De acuerdo a los criterios de Lilacs, Salus en la actualidad es una revista digital, es decir, la información en línea sobre una revista, no significa que la misma sea una revista electrónica y para sea electrónica es necesario que haya interacción entre la revista y los interesados en general. A pesar de que las revistas electrónicas son también revistas en su sentido tradicional, con publicaciones de aparición periódica, con secciones previamente establecidas, en ellas, por su condición de documentos digitales, no deben ser identificadas plenamente con las publicaciones periódicas ordinarias. Aunque los contenidos de ambos tipos de revistas son los mismos, los formatos empleados y los medios de difusión son diferentes.

También es importante dejar constancia de que cualquier información electrónica sobre una revista no equivale a una

publicación periódica electrónica. Es decir, la información en línea sobre una revista no significa que la misma sea una revista electrónica.

Por tanto, hay que diferenciar entre información electrónica sobre revistas, revistas electrónicas propiamente dichas y servicios de acceso a las revistas electrónicas. El primer concepto se refiere a los recursos que dan información sobre una publicación periódica, tanto datos sobre su editorial, su frecuencia, su contenido, etc., como sobre los sumarios de los distintos números publicados. La información electrónica sobre revistas y las fuentes de información electrónica sobre revistas son conceptos sinónimos, por tanto, hay que entender que en las revistas electrónicas propiamente dichas la información se ofrece en los sitios web que los editores emplean para dar acceso a los artículos incluidos en cada volumen de una publicación periódica. Además, los servicios de acceso a las revistas electrónicas son las distintas interfaces, servidores y productos que empresas e instituciones desarrollan para consultar el contenido de las revistas que están accesibles en línea.

Por lo tanto, el papel de los repositorios institucionales es indudablemente junto con las bibliotecas que aportan los elementos esenciales para los procesos de digitalización, cambio e innovación educativa. Son, además, herramientas claves de la política científica y académica, un sistema de información que organiza, preserva, divulga y facilita la producción intelectual y académica de las comunidades universitarias. Sin embargo, estos repositorios tienen aún que transformarse e innovarse en sus servicios, incorporando novedades tecnológicas como los Thesaurus y ontologías, webs semánticas, etc., que conecten mejor a los usuarios entre ellos y con los recursos.

Por lo que, finalmente no podemos dejar de mencionar la compleja situación que vive la universidad venezolana, haciendo un inmenso esfuerzo por comprender la naturaleza de los actuales problemas, como condición necesaria para la superación de los mismos. En ese sentido, la premisa fundamental es poder salir del entrampamiento político-ideológico en que se han ahogado todas las posibilidades de analizar y debatir los problemas objetivos que la aquejan.

La situación presupuestaria de la universidad es una realidad global, el recorte deliberado del presupuesto en las universidades públicas. Según Boaventura De Sousa esto es parte de una agenda neoliberal para acabar con la universidad pública como espacio de pensamiento y crítica de la sociedad. (5) La indigencia financiera en que se encuentra hoy la universidad pública en Venezuela, es ampliamente conocida, el presupuesto, a duras penas sirve para pagar nómina y algunos costos de operatividad mínima. En tales condiciones ¿Cómo es posible que la universidad dé la cara a los problemas del país con alguna posibilidad de

acierto? ¿Acaso la actividad científica no requiere y merece prioridad en el presupuesto público?

En los actuales momentos no es una metáfora decir que la infraestructura de nuestras casas de estudio se cae a pedazos, pues es inocultable el avanzado estado de deterioro y abandono de las instalaciones universitarias por parte de las autoridades, tal punto de que ni siquiera las aulas de clase presentan condiciones mínimas para el ejercicio de la función docente; peor suerte corren los laboratorios, espacios deportivos, culturales, productivos etc.

Para Salus, el tiempo, la constancia y dedicación son la clave para seguir adelante en este proceso de innovación que no se detiene en la búsqueda de mostrar la información científica actualizada.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sales, L.F. Shintaku, M. Ciencia aberta a a necessidaes de novos modelos de publicação. <http://dxdoi/10.21452/978-85-93910-02.cap1>
2. Kicz, J.G. New practices for electronic publishing 1: Will the scientific paper keep its form? <https://onlinelibrarywiley.com/doi/epdt/10.1047/095-315101753141365>
3. Aabersberg, U.J.; Dunham, J.; Hoers, H. Conneting scientific articles with reserch data: New directions in online scholarly publishing. <https://doi.org/10.2481/dsj.WDS-043>.
4. José Antonio Merlo Vega, El servicio bibliotecario de referencia, *Anales de Documentación*. 2003 (6): 155-186 <https://revistas.um.es/analesdoc/issue/view/121>.
5. De Sousa, B. La universidad en el siglo XXI: para una reforma democrática y emancipadora de la universidad. Centro Internacional Miranda. Caracas 2008 http://www.boaventuradesousasantos.pt/media/universidad_siglo_xxi-.pdf.

Marisol Garcia de Yeguez  

Revista Salus

Efecto biocontrolador de *Azadirachta indica* (Meliaceae) sobre *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae) en condiciones de laboratorio.

Biocontroller effect of *Azadirachta indica* (Meliaceae) on *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae) under laboratory conditions.

Jhojailith Rodríguez¹ , Elvira Alejandra Sánchez-González¹ , Doris Reyes² , Rafael Fernández Da Silva² 

RESUMEN

Los insecticidas vegetales son compuestos derivados de plantas que causan efectos nocivos en la fisiología de insectos y otros artrópodos, que eventualmente causan la muerte. Una de las plantas con mayor interés bioinsecticida es *Azadirachta indica* Juss o árbol de Neem. Aunque la toxicidad del Neem ha sido comprobada en mosquitos con importancia vectorial, en Venezuela se desconoce su efecto en *Aedes aegypti* Linn, vector de arbovirus asociados con dengue, chikungunya y zika. Por ello, en el presente estudio se evaluó en condiciones de laboratorio el efecto biocontrolador de un extracto etanólico foliar de *A. indica* sobre los estadios inmaduros y adultos de una población local *Ae. aegypti*. Se observó la mortalidad del 50% de los huevos a la concentración de 0,5 g/mL del extracto y del 97,50% a 2 g/mL. La mortalidad de los estadios larvales y la fase pupal fue superior al 70% cuando se utilizaron concentraciones de 1,5 g/mL y 2 g/mL. En los adultos, la mayor mortalidad fue del 35,83% a 2 g/mL, mientras que la inhibición del desarrollo fue superior al 63%. Los resultados demuestran la eficacia del extracto foliar de *A. indica* como biocontrolador de *Ae. aegypti* principalmente en las primeras etapas de desarrollo.

Palabras clave: Control biológico, azadiractina, Culicidae, Neem, *Aedes aegypti*.

ABSTRACT

Plant insecticides are compounds from plants with deleterious effects on the physiology of insects and other arthropods, eventually causing their death. One of the plants with the greatest bioinsecticide interest is *Azadirachta indica* Juss or Neem tree. Although the toxicity of Neem has been proven in mosquitoes with vector importance, in Venezuela its effect is unknown on *Aedes aegypti* Linn, vector of arboviruses associated with dengue, chikungunya and zika. Therefore, in the present study assessed the biocontrol effect of a leaf ethanolic extract of *A. indica* on the immature and adult stages of a local population *Ae. Aegypti* under laboratory conditions. Mortality of 50% of the eggs was observed at a concentration of 0.5 g/mL of the extract and 97.50% at 2 g/mL. The mortality of the larval stages and the pupal phase was higher than 70% in concentrations of 1.5 g/mL and 2 g/mL. In adults, the highest mortality was 35.83% at 2 g/mL, while the inhibition of development was higher than 63%. Results reveal the effectiveness of *A.indica* extract as *Ae. Aegypti* biocontroller, mainly in the early stages of development.

Key words: Biological control, azadirachtin, neem, *Aedes aegyptii*

INTRODUCCIÓN

Los insecticidas vegetales corresponden a compuestos botánicos que contienen una serie de fitoquímicos tales como saponinas, taninos, alcaloides, di y tri-terpenoides, que generan mortalidad y otros efectos nocivos en la fisiología de los organismos (1). Estos compuestos constituyen metabolitos secundarios, los cuales cumplen un rol ecológico mediando la interacción de la planta con su ambiente.

Hasta el presente, se han reportado aproximadamente 2.000 especies de plantas con propiedades insecticidas pertenecientes a las familias Solanaceae, Euphorbiaceae, Asteraceae, Piperaceae, Fabaceae y Meliaceae, esta última se destaca por presentar alrededor de 1400 especies, algunas de las cuales se encuentran presentes en los trópicos y tienen una comprobada actividad biológica en insectos, generando una serie de efectos nocivos como actividad repelente, actividad anti-alimentaria e inhibición del crecimiento (2,3).

Dentro de la familia Meliaceae se encuentra la especie *Azadirachta indica* conocida comúnmente como Neem, un árbol tropical siempre verde de origen asiático que crece en las regiones más secas del sur de la India y Myanmar

¹Departamento de Biología, Facultad Experimental de Ciencia y Tecnología (FACyT), Universidad de Carabobo, Campus Bárbula, municipio Naguanagua, Valencia, Venezuela, Apartado 2005.

²Unidad de Biotecnología Aplicada (UBA), Departamento de Biología, Facultad Experimental de Ciencia y Tecnología (FACyT), Universidad de Carabobo, Campus Bárbula, municipio Naguanagua, Valencia, Venezuela, Apartado 2005.

Autor de correspondencia: Elvira Alejandra Sánchez González 

E-mail: elviraalejandra@gmail.com

Recibido: 01-06-2020 Aprobado: 01-12-2020

(4). Fue introducida en Venezuela para ser implementado en programas de reforestación de zonas áridas en estados como Falcón, Trujillo, Lara y Zulia, y también como árbol ornamental (5). El Neem es conocido como el “árbol multipropósito” desde hace más de 4500 años, dada sus amplias propiedades cosméticas, medicinales y de control de plagas (4). En el control de insectos, la azadiractina (AZA) es el principal metabolito secundario del Neem asociado con la alteración del ciclo de vida, evitando que el insecto se alimente, mude y se reproduzca (6). A su vez, su acción insecticida presenta una gran ventaja ya que su modo de acción no induce a la resistencia, las tasas de toxicidad resultan inofensivas para el hombre y al degradarse no generan residuos tóxicos, por lo que no son contaminantes para el ecosistema (7). Diversos estudios han evaluado la actividad biológica de los extractos de *A. indica* en mosquitos con importancia vectorial, demostrando su efecto biocida sobre larvas del segundo (II) y tercer (III) instar de *Ae. aegypti* (8), en larvas del III instar en *Culex tarsalis* (9), en larvas de *Aedes albopictus* en condiciones de campo (10), así como en los huevos y adultos de *Anopheles culicifacies* (11).

A pesar de su comprobada toxicidad, en Venezuela no se han realizado investigaciones para evaluar su efecto en mosquitos con importancia vectorial. Por ello, el propósito del presente estudio fue evaluar el efecto biocontrolador de un extracto etanólico foliar de *A. indica*, sobre los estadios inmaduros y adultos de una población local *Ae. aegypti*, un importante vector de arbovirus asociados al dengue, Mayaro, chikungunya y Zika (12), y de esta manera generar conocimientos prácticos que contribuyan con el manejo integrado de las poblaciones de este vector en dicha región.

MATERIALES Y MÉTODOS

Los ejemplares de *Ae. aegypti* fueron obtenidos a través de la recolección de sus estadios inmaduros en el Campus de la Universidad de Carabobo, (10°16'24"N; 68°00'11"W), municipio Naguanagua, estado Carabobo, Venezuela y su posterior cría en el Animalario del Departamento de Biología, Facultad Experimental de Ciencias y Tecnología (FACYT), Universidad de Carabobo (UC) (13). La obtención del extracto etanólico foliar se realizó a partir de una plantación de árboles de *A. indica*, ubicada en las inmediaciones del Campus Bárbula, FACYT-UC (10°16'24"N; 68°00'11"W); se recolectaron hojas verdes, completamente extendidas y sin lesiones o manchas que indicaran infección de algún patógeno fúngico o viral. Todas las muestras foliares se lavaron con agua corriente y jabón para eliminar el polvo depositado, aplicándole un lavado posterior con agua destilada. Luego se aplicó un protocolo de extracción etanólico ya establecido (5), a partir del cual se prepararon las siguientes concentraciones del extracto foliar: 0,3 g/mL, 0,5 g/mL, 1 g/mL, 1,5 g/mL, 2 g/mL.

El efecto biocontrolador del extracto etanólico de *A. indica* se estimó a partir del porcentaje de mortalidad promedio

por cada concentración. Para la evaluación de las fases inmaduras (III instar, IV instar y pupas) se utilizaron 30 individuos por cada etapa de desarrollo, que fueron colocados en envases plásticos circulares con capacidad para 200 mL. En cada envase se adicionó 40 mL de agua destilada y 3 mL de la concentración del extracto a evaluar. También se determinó el porcentaje de inhibición del desarrollo por cada concentración, para ello se contabilizó el número de larvas del III instar que no lograron desarrollarse al IV instar (III-IV), las larvas del IV instar que no se desarrollaron a la fase pupal (IV-P) y por último, la cantidad de pupas que no lograron emerger como adultos (P-A). La inhibición del desarrollo se estimó como el número de individuos que no alcanzaron la siguiente fase de desarrollo entre el número total de individuos vivos por concentración.

La mortalidad en los adultos se estimó colocando 30 adultos recién emergidos dentro en un vaso de precipitado de 100 mL dentro del cual reposaba un papel de filtro impregnado con cada extracto a evaluar y se cubrió con tela de doppio para garantizar la circulación del aire en el interior (14).

Para determinar la actividad ovicida por cada concentración del extracto, se colocaron 30 huevos recién emergidos (6-12 horas) en envases plásticos con capacidad para 200 mL, se les adicionó 40 mL de agua destilada y 3 mL del extracto, se contabilizó en el número de larvas del primer instar emergidas hasta 72 horas post-tratamiento y posteriormente se estimó la actividad ovicida como el número de huevos no eclosionados dividido entre el número total de huevos sumergidas en el tratamiento (15, 16).

Se realizaron cuatro réplicas por etapa de desarrollo para cada concentración, la mortalidad de los estadios inmaduros y adulto se determinó 24 horas posteriores a cada tratamiento. Todos los análisis incluyeron la presencia de un grupo control en el cual se utilizó etanol al 80%. Los valores obtenidos fueron comparados PAST (PALaentological STATistics) ver. 3.03 (17), mediante la prueba de medias no paramétrica de Kruskal-Wallis ($p < 0,05$) con corrección de Bonferroni, para determinar si existían diferencias significativas de acuerdo a las diferentes concentraciones del extracto para cada caso. Se estimaron las concentraciones letales del 50% y 90% (CL50 y CL90 respectivamente) en cada una de las fases estudiadas, aplicando el modelo Probit (18).

RESULTADOS

El extracto etanólico foliar de *A. indica* mostró actividad biocida en todas las fases inmaduras (III instar, IV instar y pupa), con diferencias significativas en relación al porcentaje de mortalidad promedio por concentración (Tabla 1). Las larvas del III instar presentaron la mayor sensibilidad a todas las concentraciones del extracto, registrándose los valores más bajos para la CL50 y CL90. En larvas de IV instar y en pupas, se registró una actividad insecticida mayor al 50% a partir de 1,5 g/mL del extracto y el mayor porcentaje de mortalidad fue registrado a 2 g/mL (Tabla 1). En los adultos,

el extracto foliar de *A. indica* no mostró efectos mortales en las dos concentraciones más bajas evaluadas, mientras que el mayor porcentaje de mortalidad fue determinado a 2 g/mL (Tabla 1).

El efecto del extracto foliar de *A. indica* sobre la inhibición del desarrollo en *Ae. aegypti* se muestra en la Tabla 2. El aumento de la concentración generó una disminución importante en el desarrollo a la siguiente etapa. La fase de desarrollo IV-P fue la más susceptible, con una inhibición mayor al 50% en todas las concentraciones evaluadas. Mientras que en las fases III-IV y P-A el porcentaje de inhibición superó el 50% solo cuando estos fueron expuestos a 1 g/mL (Tabla 2).

Al evaluar la actividad ovicida, se obtuvo una respuesta diferencial significativa ($H=22,45$, $p<0,001$) en cada concentración del extracto, la mayor actividad ovicida se evidenció a 2 g/mL ($97,50\pm1,59$), seguido de 1,5 g/mL ($87,50\pm1,59$) y de 1 g/mL ($71,66\pm2,15$), mientras que a

0,5 g/mL y 0,3 g/mL la actividad ovicida registrada fue de $50\%(\pm2,72)$ y $33,33\%(\pm1,36)$ respectivamente, finalmente en la muestra control el valor registrado fue de $2,50\%(\pm1,59)$.

Se presentan los valores promedios del porcentaje de mortalidad y su error estándar. Dentro de cada columna, diferentes letras indican diferencias significativas (Instar III $H=18,48$, $p<0,001$; Instar IV $H=18,47$, $p<0,001$; Pupa $H=18,49$, $p<0,001$; Adulto $H=18,59$, $p<0,001$). Las CL50 y CL90 presentan entre paréntesis sus intervalos de confianza al 95% y el valor p.

Se presentan los valores promedios del porcentaje de inhibición del desarrollo y su error estándar. Dentro de cada fila, diferentes letras indican diferencias significativas (III-IV $H=18,03$, $p<0,001$; IV-P $H=17,75$, $p<0,001$; P-A $H=17,92$, $p<0,001$). III-IV: Número de larvas de III instar que no se desarrollaron al IV instar; IV-P: Número de larvas de IV instar que no se desarrollaron a la fase pupal; P-A: Número de pupas que no lograron emerger como adultos.

Tabla 1. Actividad insecticida del extracto etanólico de hojas de *A. indica* sobre los diferentes estados de desarrollo de *Ae. Aegypti*

Concentración (g/mL)	Fase de desarrollo			
	III instar	IV instar	Pupa	Adulto
Control	0,50±0,27a	0,67 ±0,30a	0,83 ±0,33a	0,00±0,00a
0,3	11,67±0,9b	6,67 ±1,36b	6,67±1,36b	0,00±0,00a
0,5	30,00 ±1,35c	24,17 ±1,59c	21,67±0,96c	0,00±0,00a
1	55,83 ±2,84d	48,33±2,15d	36,67±1,36d	10,00±1,35b
1,5	77,50±2,50e	70,00 ±1,35e	70,00 ±1,35e	20,00 ±1,35c
2	100,00±0,00f	100,00±0,00f	100,00±0,00f	35,83±1,59d
CL50	0,94	1,09	1,16	2,23
	(0,86-1,03) ($p<0,05$)	(1,00-1,19) ($p<0,05$)	(1,07-1,27) ($p<0,05$)	(2,05-2,47) ($p<0,05$)
CL90	1,79	1,95	2,02	3,24
	(1,63-2,03) ($p<0,05$)	(1,76-2,20) ($p<0,05$)	(1,83-2,30) ($p<0,05$)	(2,90-3,77) ($p<0,05$)

Tabla 2. Efecto del extracto etanólico de hojas de *A. indica* sobre la inhibición del desarrollo en *Ae. aegypti*.

Fase de desarrollo	Concentración (g/mL)				
	Control	0,3	0,5	1	1,5
III-IV	2,50±1,59a	34,90±1,69b	45,06±3,91b	63,80±3,95c	100±0,00d
IV-P	2,50±0,85a	63,24±4,09b	77,89±2,17c	80,54±0,81c	100±0,00d
P-A	8,30±0,96a	22,27±2,00b	27,62±1,91b	79,05±1,70c	100±0,00d

DISCUSIÓN

En los estados inmaduros se registraron diferencias significativas en la actividad biocida de acuerdo a las concentraciones del extracto. Resultados similares han sido reportados en larvas de *Ae. aegypti* tratadas con un extracto acuoso de semilla de Neem (19), donde un aumento en la concentración generó un aumento en el porcentaje de mortalidad, con letalidades máximas (46-82%) en las mayores concentraciones evaluadas (12-15mg/L). En relación a los adultos, los resultados determinaron que la mayor eficacia del extracto fue de 35,83% y se registró a 2 g/mL, debido a que la máxima concentración evaluada no logró generar una mortalidad de al menos de 50%, un aumento en las concentraciones del extracto sería necesario tal y como es reflejado en las CL50 y CL90 estimadas en el análisis probit. La efectividad del Neem como un biocontrolador, principalmente en los estados inmaduros de *Ae. aegypti* también ha sido reportado por diversos autores en otros mosquitos de importancia vectorial como; *Culex tarsalis*, *Aedes albopictus*, *Culex quinquefasciatus* y *Anopheles stephensi* (9, 10, 20,21).

Al evaluar el efecto ovicida, se determinó una importante actividad letal (mortalidad superior al 95%) al utilizar la mayor concentración del extracto. Resultados similares fueron observados al utilizar aceite de Neem en oviposuras de *Ae. aegypti* y *Ae. albopictus* (22), generando una mortalidad mayor al 65% en oviposuras expuestas a una concentración de 1.10⁻⁷ g/mL. Otros reportes señalan una inhibición en la eclosión de huevos de *Anopheles culicifacies* superior al 50% cuando fueron tratadas con concentraciones superiores a 5,0.10⁻⁵ g/mL de un extracto metanólico de Neem (23).

Finalmente, los resultados demostraron que es posible la interrupción del ciclo de vida de *Ae. aegypti* cuando los estados inmaduros son tratados con extracto de *A. indica*; un estudio similar determinó una inhibición de 100% de la muda de larvas de IV instar a pupa y de pupas a la fase adulta de *Ae. aegypti*, cuando se utilizó 10mg/L de un bioinsecticida formulado con Neem (19). De igual manera, un aumento en el tiempo de desarrollo ha sido reportado en larvas de *Culex pipiens* desarrolladas a una concentración de 1,0x10⁻⁶ g/mL de AZA purificada (19,75 días) en contraste a las larvas desarrolladas en la muestra control (8,75 días) (24).

Además de la prolongación del desarrollo, otros efectos adversos se han reportado en larvas y pupas de mosquitos expuestos a dosis letales y sub-letales de *A. indica*, entre los que se encuentran la disminución de la fecundidad, el aumento de la esterilidad, cambios del comportamiento de alimentación y oviposición (21, 11, 24, 25).

La actividad biocida del extracto foliar de Neem evidenciada en cada etapa de desarrollo de *Ae. aegypti*, así como el efecto inhibitorio en su ciclo de vida, podría estar asociado con el mecanismo de acción de la AZA, uno de los principales metabolitos secundarios con acción insecticida

presentes en el Neem. La AZA interfiere con la regulación neuroendocrina de las hormonas que actúan en el proceso de muda, inhibiendo la enzima que cataliza el último paso del proceso que convierte a la ecdisona en la hormona activa 20-hydroxyecdysone, provocando mudas incompletas que ocasionan la muerte del insecto antes que este pueda completar su desarrollo (26). Cuando los niveles de la AZA disminuyen, el efecto sobre la muda se hace menos intenso y los insectos pueden permanecer en la misma etapa de desarrollo durante largos períodos, cuando llegan a la siguiente etapa podrían morir o desarrollarse como adultos malformados (27).

Además de la AZA, existen otros limonoides presentes en el Neem que han reportado actividad biológica en la familia Culicidae. Entre estos componentes se incluyen la salannina y la nimbina, que actúan como reguladores del crecimiento al inhibir la ecdisona 20- monooxigenasa, enzima importante para el proceso de muda (3), ambos metabolitos secundarios han sido involucrados con la mortalidad larval en *An. gambiae* (25) y también podrían estar asociados con el efecto biocida en *Ae. aegypti* determinado en el presente estudio.

Los resultados obtenidos demuestran la eficacia del extracto etanólico de hojas de *A. indica* como controlador biológico de *Ae. aegypti*. Debido a su actividad biocida e inhibidora del desarrollo, su uso podría sumarse a las estrategias en el manejo integrado de vectores como un tipo de biocontrol que evite la emergencia y supervivencia de las fases inmaduras (huevo-larva-pupa), en criaderos potenciales como cauchos, floreros, recipientes para almacenar agua, entre otros. En adultos, se recomienda seguir evaluando el efecto biocida del extracto foliar de *A. indica*, así como realizar bioensayos que incluyan concentraciones iguales o superiores a la CL50 y CL90 estimadas en el estudio.

Agradecimientos. Deseamos agradecer al Departamento de Biología de la Universidad de Carabobo por el financiamiento parcial de este trabajo. Agradecemos a los revisores anónimos por contribuir enormemente con correcciones y sugerencias para mejorar la primera versión del manuscrito

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Nava-Pérez E, García-Gutiérrez C, Camacho-Báez JR, Vázquez-Montoya EL. Bioplaguicidas: una opción para el control biológico de plagas. *Ra Ximhai* 2012; 8:17-29.
2. García-Mateos R, Pérez P, Rodríguez HC, Soto HM. Toxicidad de alcaloides de *Eythrina americana* en larvas de mosquito *Culex quinquefasciatus*. *Rev Fitotec Mex* 2004; 27:297-303.
3. Castillo-Sánchez LE, Jiménez-Osornio JJ, Delgado-Herrera MA. Secondary metabolites of the Annonaceae, Solanaceae and Meliaceae families used as biological control of insects. *T Subtrop Agroecosyst*. 2010; 12: 445-462.
4. Biswas K, Chattopadhyay I, Banerjee RK, Bandyopadhyay U. Biological activities and medicinal properties of Neem (*Azadirachta indica*). *Curr Sci* 2002; 82: 1336-1345.

5. Reyes E, Valero S, Garay D. 2003. Estudio preliminar de las propiedades físicas de la especie *Azadirachta indica* (Neem), procedentes del Estado Falcón (Venezuela). *Revista Forest. Venez.* 47(2): 23–29.
6. Orozco F, Rodríguez M. Cultivos de células en suspensión de *Azadirachta indica* para la producción de un bioinsecticida. *Rev Mex Ing Quim* 2007; 6: 251-258.
7. Nicoletti M, Mariani S, Maccioni O, Cocciolletti T, Murugan, K. Neem cake: chemical composition and larvicidal activity on Asian tiger mosquito. *Parasitol Res* 2012; 11: 205-213.
8. Nour AH, Sandanasamy J, Nour, AH. Larvicidal activity of extracts from different parts of Neem (*Azadirachta indica*) against *Aedes aegypti* mosquitoes' larvae. *Sci Res Essays* 2012;7: 2810-2815.
9. González R, Flores M, Guerrero E, Mendoza R, Cárdenas A, Aguirre L, Chávez E. Efecto insecticida de extractos vegetales sobre larvas de *Culex tarsalis* (Diptera: Culicidae) en laboratorio. *Rev Mex Cs Agríc* 2013;4:273-284.
10. Benelli G, Bedini S, Cosci F, Toniolo C, Conti B, Nicoletti M. Larvicidal and ovideterrent properties of neem oil and fractions against the filariasis vector *Aedes albopictus* (Diptera: Culicidae): a bioactivity survey across production sites. *Parasitol Res* 2015; 114: 227-236.
11. Benelli G, Chandramohan B, Murugan K, Madhiyazhagan P, Kovendan K, Panneerselvam C, Dinesh D, Govindarajan M, Higuchi A, Toniolo C, Canale A, Nicoletti M. Neem cake as a promising larvicide and adulticide against the rural malaria vector *Anopheles culicifacies* (Diptera: Culicidae): a HPTLC fingerprinting approach. *Nat Prod Res* 2017; 31:1185-1190.
12. Rueda L. Global diversity of mosquitoes (Insecta: Diptera: Culicidae) in freshwater. *Hydrobiologia* 2008; 595:477-487.
13. Hernández M, Piña M, Soto-Vivas A, Rangel MA, Liria J. Primer registro de *Aedes albopictus* (Skuse, 1894) (Diptera: Culicidae) en el Estado Carabobo, Venezuela. *Salus.* 2015; 19:39-41.
14. Nathan S, Kalaivani K, Murugan K. Effects of neem limonoids on the malaria vector *Anopheles stephensi* Liston (Diptera: Culicidae). *Acta Trop* 2015; 96:47-55.
15. Su T, Mulla MS. Ovicidal activity of neem products (*Azadirachtin*) against *Culex tarsalis* and *Culex quinquefasciatus* (Diptera: Culicidae). *J Am Mosq Control Assoc* 1998; 14:204-209.
16. Govindarajan M. Evaluation of indigenous plant extracts against the malarial vector, *Anopheles stephensi* (Liston) (Diptera: Culicidae). *Parasitol Res* 2011; 109:93-103.
17. Hammer, Ø. y D.A.T. Harper. 2011. PAST: Palaeontological Statistics, versión 3.03. Disponible en: [http:// folk.uio.no/ohammer/past](http://folk.uio.no/ohammer/past). (Acceso 23 de febrero 2020).
18. Finney DJ. *Probit Analysis*; 3rd ed. Cambridge University Press. London 1971; p.38.
19. Ndione R, Faye O, Ndiaye M, Dieye A, Afoutou M. Toxic effects of neem products (*Azadirachta indica* A. Juss) on *Aedes aegypti* Linnaeus 1762 larvae. *African J Biotech* 2007; 6: 2846-2854.
20. Kudom A, Mensah B, Botchey M. Aqueous Neem extract versus Neem powder on *Culex quinquefasciatus*: Implications for control in anthropogenic habitats. *J Insect Sci* 2011; 11: 1-9.
21. Kumar AN, Murugan K, Madhiyazhagan P, Prabhu K. Spinosad and Neem seed kernel extract as bio-controlling agents for malarial vector, *Anopheles stephensi* and non-biting midge, *Chironomus circumdatus*. *Asian Pac J Trop Med* 2011; 7: 614-618.
22. Maheswaran R, Ignacimuthu S. A novel herbal formulation against dengue vector mosquitoes *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus*. *Parasitol Res* 2012; 110: 1801-1813.
23. Balamurugan C, Kadarkarai M, Pari M, Kalimuthu K, Palanisamy M, Chellasamy P. Neem by-products in the fight against mosquito-borne diseases: Biototoxicity of neem cake fractions towards the rural malaria vector *Anopheles culicifacies* (Diptera: Culicidae). *Asian Pac J Trop Biomed* 2016; 6:470-476.
24. Alouani A, Rehim N, Soltani N. Larvicidal activity of a neem tree extract (*Azadirachtin*) against mosquito larvae in the Republic of Algeria. *J Bio Sci* 2009;1: 15-22.
25. Howard A, Adongo E, Hassanali A, Omlin F, Wanjoya A, Zhou G, Vulule J. Laboratory Evaluation of the Aqueous Extract of *Azadirachta indica* (Neem) Wood Chippings on *Anopheles gambiae* s.s. (Diptera: Culicidae) Mosquitoes. *J Med Entomol* 2009;46: 107-114.
26. Mitchell MJ, Smit S, Johnson S, Morgan ED. Effects of the Neem tree compounds azadirachtin, alannin, nimbin, and 6-desacetylnimbin on ecdysone 20-monooxygenase activity. *Arch Insect Biochem Physiol* 1997; 35: 199-209.
27. Mondal E, Chakraborty K. *Azadirachta indica* - A Tree with multifaceted applications: An Overview. *J Pharm Sci & Res* 2016; 8:299-306.

Hemoglobina glucosilada como indicador de trastorno metabólico en escolares obeso.

Glucosilada hemoglobina as an indicator of disorder metabolic in obese schoolchildren.

Nyleth García¹  Nerkis Angulo²  Sobeida Barbella de Szarvas³  Dora González⁴  Ana Hernández⁵  Anairis Escobar⁶ 

RESUMEN

La obesidad infantil se asocia con un mayor riesgo de tener trastornos del metabolismo de los carbohidratos, son deseables las pruebas de detección que permitan un diagnóstico temprano de estas alteraciones. El objetivo de la investigación fue determinar la hemoglobina glucosilada (HbA1c) como indicador de trastorno metabólico en escolares obesos y su relación con variables antropométricas y bioquímicas. Estudio prospectivo observacional analítico no experimental transversal en 63 escolares obesos, que acudieron al ambulatorio El Concejo de la Universidad de Carabobo, Valencia-Venezuela. Se evaluó edad, sexo, Graffar, años de obesidad, índice de masa corporal, circunferencia de cintura, área grasa del brazo, glicemia en ayunas, insulina basal, Hb A1c y el índice HOMA-IR. El promedio de Hb A1c fue de 6,15%, un 33% de los escolares presentaron valores elevados de Hb A1c, evidenciándose una correlación estadísticamente significativa ($p < 0,05$) de la Hb A1c con el tiempo de evolución de la obesidad. En conclusión, el trastorno metabólico que produce la obesidad, genera con los años aumento de valores de Hb A1c.

Palabras clave: hemoglobina glucosilada, trastornos metabólicos, escolares obesos.

ABSTRACT

Childhood obesity is associated with an increased risk of carbohydrate metabolism disorders, screening tests are desirable that allow an early diagnosis of these alterations. The objective of the research was to determine glycosylated hemoglobin (HbA1c) as an indicator of metabolic disorder in obese schoolchildren and their relationship to anthropometric and biochemical variables. Prospective cross-cutting non-experimental analytical observational study in 63 obese schoolchildren, who attended at the Concejo ambulatory clinic at the University of Carabobo, Valencia-Venezuela. Age, sex, graffar, years of obesity, body mass index, waist circumference, fat arm area, fasting glycemia, basal insulin, Hb A1c and HOMA-IR index were evaluated. The average Hb A1c was 6.15%, 33% of schoolchildren had high Hb A1c values, showing a statistically significant correlation ($p < 0.05$) of Hb A1c with the time of evolution of Hb A1c. In conclusion, the metabolic disorder that causes obesity generates over the years increased values of Hb A1c.

Key words: glycosylated hemoglobin, metabolic disorders, obese schoolchildren

INTRODUCCIÓN

La frecuencia de sobrepeso y obesidad en niños y adolescentes (de 5 a 19 años) fue, a nivel mundial y para el 2016, de más de 340 millones (1,2). En Venezuela, la última estadística del Instituto Nacional de Nutrición (INN) en el año 2010, se señaló una prevalencia de sobrepeso de 17,57% y de obesidad 9,87%, entre los 7 y 17 años de edad (3). En el estado Lara, en un estudio realizado en escuelas públicas y privadas, se reportó 30% de sobrepeso y obesidad en escolares (4).

Una de las complicaciones metabólicas de la obesidad es la diabetes mellitus tipo 2 (DM2), la cual se presenta como un desorden del metabolismo de los carbohidratos caracterizada por hiperglicemia producida por la incapacidad del cuerpo para utilizar la glucosa como fuente de energía (5). La aparición temprana de DM2 implica el desarrollo prematuro de complicaciones crónicas tanto macrovasculares como microvasculares, las que conllevan a una mayor mortalidad por enfermedad cardiovascular, cerebrovascular y vascular periférica (6).

La Asociación Americana de Diabetes (ADA) recomienda el escrutinio para diagnóstico de DM2 con glucosa plasmática en ayuno para los niños con índice de masa corporal (IMC) \geq percentil 85 y quienes, además, tengan dos factores

¹Dpto. Ciencias Morfológicas Macroscópicas, Escuela Ciencias Biomédicas y Tecnológicas, Facultad Ciencias de la Salud, Universidad de Carabobo, Valencia-Venezuela.

²Dpto. Ciencias Morfológicas Macroscópicas, Escuela Ciencias Biomédicas y Tecnológicas, Facultad Ciencias de la Salud, Universidad de Carabobo, Valencia-Venezuela. Unidad de Investigación en Gastroenterología y Nutrición Pediátrica, Ciudad Hospitalaria "Dr. Enrique Tejera", Valencia-Venezuela.

³Dpto. Clínico Integral del Sur, Catedra de Pediatría. Facultad Ciencias de la Salud, Universidad de Carabobo. Unidad de Investigación en Gastroenterología y Nutrición Pediátrica, Ciudad Hospitalaria "Dr. Enrique Tejera", Valencia-Venezuela.

⁴Dpto. Ciencias Morfológicas Microscópicas, Escuela Ciencias Biomédicas y Tecnológicas, Facultad Ciencias de la Salud, Universidad de Carabobo, Valencia-Venezuela.

⁵Dpto. Ciencias Morfológicas Microscópicas, Escuela Ciencias Biomédicas y Tecnológicas, Facultad Ciencias de la Salud, Universidad de Carabobo, Valencia-Venezuela.

⁶Dpto. de Investigación y Desarrollo Social. Escuela de Bioanálisis, Facultad Ciencias de la Salud, Universidad de Carabobo. Valencia-Venezuela.

Autor de Correspondencia: Nerkis Angulo 

E-mail: nerkis.ang@gmail.com

Recibido: 15-06-2020

Aprobado: 28-11-2020

adicionales de riesgo. El diagnóstico de DM se establecía en base a los niveles de glucosa plasmática en ayuno, una curva de tolerancia oral a la glucosa (CTOG) y a los niveles de insulina basal (7). En el 2009, la ADA y la Asociación Europea para el Estudio de la Diabetes (EASD), recomendaron el uso de la hemoglobina glucosilada (HbA1c) para el diagnóstico de DM (8).

La hemoglobina A1c (HbA1c) es un método alternativo utilizado en adultos, aunque su aplicación en los jóvenes ha sido controvertida (9). La hemoglobina (Hb) de los seres humanos adultos normales, está compuesta por tres fracciones y de ellas la hemoglobina A (HbA) es la más abundante, representando aproximadamente el 97%, de la hemoglobina del adulto. Parte de esta HbA se puede combinar con azúcares, convirtiéndose en glucohemoglobina (HbA1).

Dependiendo del azúcar que incorpore, se obtienen las diferentes subfracciones conocidas como hemoglobinas rápidas (HbA1a, HbA1b y HbA1c).

La HbA1c es la más abundante de los componentes menores de la hemoglobina en los

eritrocitos humanos, aproximadamente el 80% de la HbA1. Se forma a partir de la HbA, a una velocidad dependiente de la concentración de glucosa en el medio, por lo que es la más importante de las hemoglobinas rápidas, en relación con la diabetes mellitus (10).

Con el objetivo de identificar precozmente trastornos metabólicos asociados a la glucosa, en pacientes obesos, el presente estudio describe como es el comportamiento de la HbA1c en un grupo de escolares con obesidad y su relación con variables antropométricas y bioquímicas

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio prospectivo, observacional analítico, con un diseño no experimental transversal en niños entre 7 y 11 años de edad de la consulta de obesidad en el Ambulatorio El Concejo de la Universidad de Carabobo (UC). En la investigación se cumplieron los acuerdos de Helsinki, los objetivos y protocolo del estudio se explicaron claramente a los padres y representantes, en presencia de los escolares, solicitándoles su autorización por escrito a través de un formulario de consentimiento informado debidamente firmado por ellos y el asentimiento del menor. El instrumento de recolección de la información fue la historia clínica la cual fue llenada por el pediatra investigador.

La muestra fue no probabilística, intencional, conformada por sesenta y tres (63) niños obesos que se escogieron de acuerdo a los siguientes criterios de inclusión: edad, obesidad exógena y maduración sexual Tanner I (prepubéres), determinado por las características de glándula mamaria, vello axilar y pubiano en las niñas, genitales, vello axilar

y pubiano en los varones (11), y criterios de exclusión: obesidad endógena: síndrome de Cushing, patología tiroidea, hipercortisolismo, ingestión de medicamentos: tipo corticoesteroides, agonistas beta-adrenérgicos, insulina, estrógenos, andrógenos, hormona del crecimiento y/o tiroxina, quimioterápicos, anticonvulsivantes o antibióticos, patologías tipo diabetes, cáncer, SIDA.

Para el diagnóstico nutricional antropométrico se determinó el peso y la talla utilizando una balanza Detecto, las circunferencias se midieron con una cinta metálica flexible y los pliegues con un calibrador Lange.

Las variables a estudiar fueron:

- Edad: Escolares entre 7 y 11 años de edad.
- Sexo: Masculino y femenino.
- Evaluación socioeconómica, por Graffar Méndez-Castellano (12).
- Años de obesidad: Transcurso de tiempo que los padres o representante lo perciben con aumento de peso. Medido en años.
- Índice de masa corporal (IMC), peso/talla² en metros, siguiendo los criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS), 2007. Punto de corte para Obesidad: > p97 (13).
- Circunferencia de la cintura para la edad (CC), borde inferior de la última costilla y borde superior de la cresta iliaca, se tomó la mitad de la distancia. Se consideró como punto de corte >p90, criterio más relacionado con múltiples factores de riesgo de enfermedades crónicas no transmisibles (ECNT) (14).
- Circunferencia media braquial (CMB): Se midió en el brazo izquierdo o no dominante (en el punto medio, entre el acromion y el olécranon). Se registró en cm.
- Pliegue tricípital (PTr): Se tomó un pliegue vertical entre el pulgar y el índice de la mano izquierda, en forma de pinza se midió en el brazo izquierdo (en el punto medio, en su cara posterior, entre el acromion y el olécranon). La medición se registró en mm.
- Área grasa (AG) del brazo: se utilizó como valor de referencia las tablas del Proyecto Venezuela 1994, considerando reserva calórica muy alta (obesidad): > p 90 (15).

Análisis de laboratorio: Después de 12 horas de ayuno, se extrajeron 10 mL de sangre de vena antecubital. Se determinó hemoglobina por el método de Hemoglownier Standard (16), Hemoglobina glucosilada por el método HbA1c enzymatic (17). Se consideró valores normales de

Hb A1c menores o igual a 5,6%, prediabetes 5,7-6,4% y mayores o igual a 6,5% patológicos. Se realizó una glucemia basal, analizada por el método enzimático AA (línea líquida) de Wiener lab. (18) y el resultado se interpretó por los criterios de la Asociación Americana de Diabetes, 2006, donde consideran valores normales de glucemia en ayunas: 65 a 89 mg/dL, 90 a 99 mg/dL: intolerancia y >100mg/dL: patológicos (diabéticos) (7). La Insulina se midió por el método de Electroquimioluminiscencia (ECLIA). Se definió la insulina basal normal $\leq 15 \mu\text{U/L}$, riesgo de $15 \mu\text{U/L}$ a $20 \mu\text{U/L}$ e hiperinsulinismo mayor de $20 \mu\text{U/L}$. La resistencia a la insulina se calculó a través del índice: The Homeostasis Model Assesment (HOMA-IR) = insulina en ayuno (en $\mu\text{U/mL}$) x glicemia en ayuno (en mmol/L) x 22,5. Se aceptó un nivel de corte de HOMA-IR valores $> 2,8$ (19).

Análisis estadístico: Para el procesamiento de datos se utilizó la versión 19 del Statistics Package for The Social Sciences (SPSS, Chicago, IL, USA) (20). El análisis de los datos se realizó con cuadros de distribución de frecuencia, con valores absolutos y porcentajes. Se empleó el test de Kolmogorov- Smirnov, encontrando que las variables se adaptaron a la distribución normal. Se estableció la tendencia central (media) y la dispersión de dichos valores alrededor del promedio, usando para ello la desviación estándar. Las comparaciones de medidas se evaluaron mediante la prueba "t" de Student y las correlaciones con los coeficientes de correlación de Pearson y Chi2. La significancia estadística se estableció con un nivel del 5% ($p < 0,05$).

RESULTADOS

De los 63 escolares 36 (57,14%), fueron del sexo masculino y 27 (42,86%) del sexo femenino. Con una condición económica de Graffar II: 11,11% ($n=7$), de Graffar III: 46,03% ($n=29$) y con Graffar IV: 42,86% ($n=27$). Todos los escolares con un IMC $> p97$, una CC $> p90$ y un AG $> p90$.

Tabla 1. Distribución de la muestra de acuerdo a los estadísticos descriptivos de las variables en estudio

Variables	n	Media	Desviación Típica
Edad (años)	63	9,29	1,66
Años de obesidad	63	5,66	2,83
IMC (kg/m^2)	63	24,97	3,12
CC (cm)	63	80,68	8,61
AG (cm^2)	63	29,93	6,63
Hb (g/dL)	63	13,32	0,94
Hcto (%)	63	40,46	3,02
Hb A1c (%)	63	6,16	1,55
Glicemia basal (mg/dL)	63	90,37	6,63
Insulina basal ($\mu\text{UI/mL}$)	63	18,46	9,06
HOMA-IR	63	4,14	2,14

Tabla 2. Correlación de Pearson entre Hb A1c con variables antropométricas y bioquímicas en estudio.

Variables	Hb glucosilada (Hb A1c %)	
	Correlación de Pearson	Sig. (bilateral)
Años de obesidad	0,29	0,02*
IMC (Kg/m^2)	0,15	0,24
CC (cm)	0,15	0,25
AG (cm^2)	0,00	0,99
Hb (g/dl)	0,17	0,18
Hcto (%)	0,23	0,08
Glicemia basal (mg/dl)	0,09	0,46
Insulina basal ($\mu\text{UI/ml}$)	0,02	0,87
HOMA-IR	0,05	0,69

*La correlación es significativa al nivel 0,05 (bilateral)

Se evidenció una correlación estadísticamente significativa $p < 0,05$ de la hemoglobina glucosilada con los años de obesidad

Tabla 3. Distribución de la muestra según categorías de Hb A1.

Hb A1c (%)	Frecuencia	Porcentaje
5,7-6,4 (Prediabetes)	14	22,2
$\geq 6,5$ (Diabetes)	21	33,3
$\leq 5,6$ (Normal)	28	44,4
Total	63	100

Al comparar las medias (Prueba t) de glicemia, insulina basal e índice HOMA-IR, según las categorías de HbA1c, en escolares con obesidad no se encontró diferencia estadísticamente significativa ($p > 0,05$).

De los 35 escolares obesos, con prediabetes y diabetes el 60% ($n=21$), tenían insulina elevada y el 71,43% ($n=25$) resistencia a la insulina, Chi2 $p > 0,05$.

Tabla 4. Distribución de promedios de Hb A1c en relación al sexo

Sexo	Hb A1c (%)		
	N	Media	Desviación típica
Masculino	36	5,90	1,44
Femenino	27	6,50	1,64

Se observó en la tabla 4, mayores promedios de HbA1c en el sexo femenino. Al comparar las medias (Prueba t) de la HbA1c en relación al sexo, no hubo diferencia estadísticamente significativa ($> 0,05$).

DISCUSIÓN

En la población americana para la década de los noventa se observó un incremento notable del diagnóstico de DM2 entre niños y adolescentes obesos. Los factores de riesgo que se relacionaron con esta enfermedad fueron: la presencia de una obesidad exógena, la edad puberal, una raza no caucásica, la existencia de antecedentes familiares de DM2 y la aparición de datos clínicos de resistencia a la insulina (21).

La detección para un diagnóstico y tratamiento más temprano de la DM2 es de importancia significativa, ya que la enfermedad no tratada conduce a complicaciones metabólicas. Sin embargo, la elección de la metodología de estudio en niños es controvertida. Los paneles de expertos han recomendado el uso de HbA1c para el diagnóstico de prediabetes y diabetes, basándose en que el análisis de Hb A1c tiene ventajas técnicas y se correlaciona bien con el riesgo microvascular de la diabetes (22). Sin embargo, estas recomendaciones se establecen en datos de estudios de adultos y carecen de información basada en la investigación pediátrica.

En este estudio, donde 88,89% de los pacientes pertenecían a familias de los estratos sociales de clase media baja y pobreza relativa, se encontró que el promedio de Hb A1c en escolares obesos fue 6,15 %, aunque se encuentra en rango de normalidad por el punto de corte usado en la investigación. Sin embargo, es un valor elevado al compararlo con los estudios realizados por Norwicka y Riviera (22,23), quienes señalan un nivel intermedio de 5,38% en hispanos al contrastar con los caucásicos con valores más bajos y afroamericanos con valores más alto.

Eldeirawi y col (24) refieren 4,97% en mexicanoamericano, encontrando valores más alto en los caucásicos. Riviera y col. concluyen que el punto de corte de HbA1c ≥ 6.5 %, recomendado a nivel internacional para el diagnóstico de DM, muestra una sensibilidad/especificidad diferente en distintos grupos étnicos y etarios. En los hispanos el punto de corte en la población pediátrica, podría ser menor al recomendado por la ADA en los adultos para predecir prediabetes o la diabetes, ya que subestima significativamente la prevalencia de estas afecciones en la población pediátrica y adolescente (23).

Al analizar los valores de Hb A1c en este estudio, según categorías determinadas por la ADA (7), se encontró que 33% presentó valores elevados de Hb A1c siendo mayores a lo reportado por otros autores (23,25), correspondiendo según esta estratificación al diagnóstico de DM2. Si a esta categoría se le suma la frecuencia encontrada de escolares obesos (22%) con alto riesgo de desarrollar diabetes en el futuro (prediabetes), se observó que 55,5% de los obesos estudiados, tienen alterado el metabolismo de los carbohidratos.

Aunque no significativo, también se evidenció en los escolares pertenecientes a estas dos categorías (diabetes y prediabetes), mayor frecuencia de insulinemia basal (60%) y resistencia a la insulina (71,43%), estableciendo la validez de la detección de HbA1c para identificar a los niños obesos con alto riesgo de resistencia a la insulina y diabetes en una etapa temprana (26).

La importancia de esta estratificación, es que, así como un individuo con una glicemia en ayunas de 98 mg/dL (5,4 mmol/L) puede tener un riesgo no despreciable de desarrollar diabetes. Los individuos con un nivel de HbA1c entre 5,7% y 6,4% (prediabetes), igualmente pueden estar en peligro, dependiendo de la presencia de otros factores como son la obesidad y la historia familiar, por lo que deben ser informados del riesgo de padecer diabetes y enfermedades cardiovasculares y ser asesorados sobre estrategias eficaces en reducir sus riesgos.

Para algunos autores la determinación de la hemoglobina glucosilada es el mejor sistema para valorar el metabolismo de los carbohidratos, pues viene a ser como un índice integrado de la glicemia a largo plazo, por lo que se ha venido utilizando en el control del paciente adulto diabético, tanto en el diagnóstico y como "termómetro" para su control, señalando que hay una relación directamente proporcional entre los niveles de esta hemoglobina y la presencia de complicaciones (27,28).

Los distintos consensos coinciden en que la detección de enfermedades metabólicas, entre ellas la DM2, se realiza por la glucosa alterada en ayunas y por la curva de tolerancia a la glucosa, pero consideran que, aunque estos valores estén dentro de la normalidad, la detección de HbA1c fuera de los parámetros normales aumenta el pronóstico de vasculopatía en un futuro adulto (29).

La HbA1c se considera importante en el diagnóstico de la DM2, debido a que no requiere ayuno, refleja el promedio de glucosa de 3 a 4 meses, tiene menor variabilidad intraindividual y puede predecir las complicaciones relacionadas con la DM. Sus desventajas se deben a la variabilidad observada en diferentes grupos étnicos, etarios, de género y a procesos patológicos que producen anemias y hemoglobinopatías (30).

Al contrario del adulto no se encontró correlación significativa de la HbA1c con el IMC, CC y Área Grasa (31). Hubo correlación significativa con los años de obesidad, confirmándose el riesgo de desarrollar diabetes por el exceso de peso y el tiempo de evolución del mismo, ya que el trastorno metabólico que produce la obesidad, genera con los años aumento de valores de Hb A1c, que pueden no evidenciarse con alteraciones en la glicemia e insulina basal, ni resistencia a la insulina.

En un estudio realizado en Phoenix, se siguieron los pacientes desde la edad escolar hasta la adultez y probaron

que aquellos con más años de evolución de la obesidad, más tempranamente desarrollan en la etapa adulta DM2 y complicaciones metabólicas más severas (32).

A diferencia de Zehra (26), no se encontró correlación de la resistencia a la insulina y la glicemia basal con la HbA1c; sin embargo, se debe hacer la observación que hubo una tendencia de los escolares con obesidad del sexo femenino a presentar promedios más elevado de Hb A1c, lo que pudiera estar asociado a la relación obesidad, resistencia a la insulina y estadio puberal.

Quizás los resultados no en concordancia con algunos autores (26,31), fueron debido al pequeño tamaño de la muestra, a la carencia de un grupo control, a que estas referencias toman en cuenta una gran diversidad étnica (caucásico, afroamericano, hispanos) y diferentes grupos etarios. Así mismo los valores de la HbA1c son reflejos de los niveles de glicemia y estos niños a pesar de su obesidad, presentaron niveles normales de glicemia basal.

En conclusión, el trastorno metabólico que produce la obesidad, genera con los años aumento de valores de Hb A1c. Es importante futuras investigaciones, para determinar el beneficio de la HbA1c, como predictor de comorbilidades relacionadas con la diabetes en etapas posteriores en la vida y establecer rangos de valores acordes a nuestra población y grupos etarios (22).

Financiamiento. Centro de Desarrollo Científico y Humanístico de la UC (CDCH) y El Fondo Nacional de Ciencia, Tecnología e Innovación (Fonacit).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Organización Mundial de la Salud (OMS). Obesidad y sobrepeso. Abril 2020. Disponible en: who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight/ [Consulta Mayo 2020]
- FAO, OPS, Unicef, OMS. Panorama de la seguridad alimentaria y nutricional en América Latina y el Caribe. 2018. Disponible en: <http://www.fao.org/3/ca6979es/ca6979es.pdf/> [Consulta marzo 2020]
- Castillo L. Una amenaza que gana peso. El Nacional. 2011, 12 de marzo; Siete días: p.2.
- Agobian G, Agobian S, Soto E. Malnutrición por exceso en escolares de una institución educativa pública y privada. Barquisimeto estado Lara. Rev Venez de Sal Púb. 2013; 1(2): 7-13.
- Reilly J, Armstrong J, Doroty A, Emett P, Ness A, Rogers I, et al. Early life risk factors for obesity in child's hood: cohort study. BMJ. 2005; 330(7504):1357- 62.
- Hannon TS, Rao G, Arslanian SA. Childhood obesity and type 2 diabetes mellitus. Pediatrics. 2005; 116(2):473-80.
- American Diabetes Association (ADA). Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes 2018. Diabetes Care. 2018; 41 Supl. 1: S13-27.
- International Expert Committee. International Expert Committee report on the role of the A1C as say in the diagnosis of diabetes. Diabetes Care. 2009; 32(7):1327.
- Hyo N, Won C, Jae K, Young R, Sochung Ch, Kee L, Byung S. HbA1c Cutoff for Prediabetes and Diabetes Based on Oral Glucose Tolerance Test in Obese Children and Adolescents. J Korean Med Sci. 2018; 33(12): e93.
- Bracho M, Stepenka V, Sindas M, Rivas de Casal Y, Bozo de González M, Durán A. Hemoglobina glicosilada o hemolobina glicada ¿Cuál de las dos? Saber 2015; 27(4): 521-529.
- Izaguirre de Espinoza I, López de Blanco M. Evaluación del crecimiento y la maduración física. En: Nutrición Pediátrica. 1ª. ed. Caracas, Venezuela: Editorial Médica Panamericana; 2009, pp.10.
- Castellano H, Méndez MC. Sociedad y Estratificación Social. Método Graffar Méndez Castellano. Fundacredesa. Caracas, Venezuela. 1994; pp.204.
- World Health Organization. Growth reference 5-19 years [En línea] 2007 [Citado 2020 Abr 6]. Disponible en: <https://www.who.int/growthref/en/>
- Mc Carthy HD, Jarret KV, Crawley HF. The development of waist circumference percentiles in British children aged 5 to 16.9. Eur J Clin Nutr. 2001; 55:902-907.
- Landaeta Jiménez M. Área Grasa. FUNDACREDESA. Proyecto Venezuela, 1994. Arch Venez Puer Ped. 1998; 61 Supl.1:S33-39.
- Wiener Lab. HemogloWiener Standard. Disponible en: http://www.wiener-lab.com.ar/VademecumDocumentos/Vademecum%20espanol/hemoglowiener_standard_sp.pdf/ [Consulta abril 2018]
- Wiener Lab. Método enzimático para la determinación de HbA1c en sangre entera. Disponible en: http://www.wiener-lab.com.ar/VademecumDocumentos/Vademecum%20espanol/hba1c_enzymatic_sp.pdf/ [Consulta. Abril 2018]
- Wiener Lab. Glicemia enzimática AA. Disponible en: http://www.wiener-lab.com.ar/VademecumDocumentos/Vademecum%20espanol/glicemia_enzimatica_aa_liquida_sp.pdf/ [Consulta abril 2018]
- Tresaco B, Bueno G, Pineda I, Moreno LA, Garagorri JM, Bueno M. Homeostatic model assessment (HOMA) index cut-off values to identify the metabolic syndrome in children. J Physiol Biochem. 2005; 61:381-8.
- IBM SPSS Statistics Software. Disponible en: <https://www.ibm.com/analytics/data-science/predictive-analytics/spss-statistical-software/> [Consulta Abril 2018].
- Rosenbloom AL, Joe JR, Young RS, Winter WE. Emerging epidemic of type 2 diabetes in youth. Diabetes Care. 1999; 22(2):345-54.
- Nowicka P, Santoro N, Liu H, Lartaud D, Shaw MM, Goldberg R, et al. Utility of hemoglobin A(1c) for diagnosing prediabetes and diabetes in obese children and adolescents. Diabetes Care. 2011; 34(6):13.

23. Rivera A, Zurita J, Garrido E, Fiorentini, Nishimura E. La hemoglobina glucosilada A1c como prueba diagnóstica para diabetes mellitus en adolescentes con sobrepeso u obesidad. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2015; 53 Supl. 3:S294-9.
24. Eldeirawi K, Lipton R. Predictors of hemoglobin A1c in a national sample of nondiabetic children: The Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Am J Epidemiol.* 2003; 157(7):624-32.
25. Min K, Dae J, Dae L. Comparison of HbA1c and OGTT for the Diagnosis of Type 2 Diabetes in Children at Risk of Diabetes. *Pediatr Neonatol.* 2019;60(4):428-434.
26. Esra Z, Atasayan V, Gürbüz T, Hepkaya E, Nuhoglu C. Association of glycosylated hemoglobin (HbA1c) levels with resistance to insulin in obese children. *Afr Health Sci.* 2014; 14 (3): 533–538.
27. Davidson M, Schriger D, Peters A, Lorber B. Relationship between fasting plasma glucose and glycosylated hemoglobin. *JAMA.* 1999; 281:1203-1210.
28. Lee H, Park H, Hwang J. HbA 1c and glucose intolerance in obese children and adolescents. *Diabet Med.* 2012; 29(7):102-105.
29. American Diabetes Association. Releases 2018. Standards of Medical Care in Diabetes, with Notable New Recommendations for People with Cardiovascular Disease and Diabetes. Disponible en: <http://www.diabetes.org/newsroom/press-releases/2017/american-diabetes-association-2018-release-standards-of-medical-care-in-diabetes.html/> [Consulta Abril 2018]
30. Navarro B. Evaluación clínica y nutricia del niño con Síndrome Metabólico y obesidad. *Rev Gastroenterol Méx.* 2010; 75 Supl.2:S1-418.
31. Compeán L, Trujillo L, Valles A, Reséndiz E, García B, Pérez B. Obesidad, actividad física y prediabetes en hijos de personas con diabetes. *Rev. Latino-Am. Enfermagen.* 2017; 25: e2981. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1590/1518-8345.2102.2981/> [Consulta mayo 2020]
32. Vijayakumar P, Nelson R, Hanson R, Knowler W, Madhumita S. Hb A1C and the prediction of type 2 diabetes in children and adults. *Diabetes Care.* 2017; 40:16-21.

Salus

Efecto hemolítico, hemaglutinante y de coagulación del veneno de *Scolopendra gigantea*.

Hemolytic, hemagglutinating and coagulation effect of the venom *Scolopendra gigantea*.

Eucandis Fuentes¹  Claudio Granado¹  Carlos Moreno¹  Rafael Fernández¹  Mario Palacios² 

RESUMEN

El envenenamiento por escolopendra es una amenaza creciente en latinoamérica y el mundo. En Venezuela, *Scolopendra gigantea*, la especie de mayor tamaño conocida, que ha sido la responsable de al menos 85 muertes humanas. Actualmente, son escasos los reportes de la naturaleza del veneno tanto de esta especie, como de otros centípedos, por lo cual se evaluó el efecto hemolítico, hemaglutinante y de coagulación del veneno de *Scolopendra gigantea* como pasos iniciales hacia su caracterización completa. Para esto, se utilizó una muestra de sangre humana tipo ORh+ y se evaluaron las actividades del veneno a distintas proporciones (2, 4, 6 y 8 µL), previa determinación de proteínas totales, mediante su incubación en conjunto. La actividad hemolítica directa (AHD) fue determinada midiendo concentraciones de hemoglobina por espectrofotometría (30 min y 2 h de incubación) y el efecto hemaglutinante mediante una prueba visual, ambas usando la fracción eritrocitaria. El efecto coagulante se evaluó mediante el tiempo de trombina, el tiempo de protrombina y el tiempo de tromboplastina parcial activada, usando la fracción plasmática. Se observó una marcada AHD con un comportamiento dosis-dependiente, en el que el 100 % de hemólisis se alcanzó a una concentración de 0,0827 µg/µL de proteína (2,44 mg/mL totales), a los 30 min de incubación. Sin embargo, no se detectó efecto hemaglutinante ni de alteración de la coagulación. Los resultados, pioneros en esta área, sugieren que el principal mecanismo de acción del veneno de *S. gigantea* es la hemólisis directa.

Palabras clave: Ciempiés gigante, veneno de artrópodo, ponzoñoso, Chilopoda.

ABSTRACT

Scolopendra poisoning is a growing threat in Latin America and the world. In Venezuela, *Scolopendra gigantea*, the largest known species, has been responsible for at least 85 human mortal cases. Currently, there are few reports of the nature of the venom of this species, as well as of other centipedes' venoms, which is why in the present study we sought to evaluate the hemolytic, hemagglutinating and coagulation effect of the venom of *S. gigantea*, as initial steps toward its full characterization. For this, a sample of type ORh++ human blood was used and the activities of the venom were evaluated at different proportions (2, 4, 6 and 8 µL), after determining total proteins, by incubating them together. The direct hemolytic activity (AHD) was determined by measuring haemoglobin concentrations by spectrophotometry (30 min and 2 h of incubation) and the hemagglutinating effect by a visual test, both using the erythrocyte fraction. The coagulation effect was evaluated by means of thrombin time, prothrombin time and activated partial thromboplastin time, using the plasma fraction. A marked AHD with a dose-dependent behavior was observed, in which 100 % hemolysis was reached at a concentration of 0.0827 µg/µL of protein (2.44 mg/mL total), at 30 min of incubation. However, no hemagglutinating effect or coagulation alteration was detected. The results, pioneers in this area, suggest that the main mechanism of action of *S. gigantea* venom is direct hemolysis.

Key words: Giant centipede, arthropod venom, poisonous, Chilopoda.

INTRODUCCIÓN

Scolopendra gigantea es una especie de artrópodo de la Clase Chilopoda, orden Scolopendromorpha y familia Scolopendridae. En esta clasificación se incluyen varias especies de ciempiés gigantes, los cuales se encuentran ampliamente distribuidos en regiones tropicales y subtropicales de todo el mundo (1-3).

En Venezuela el representante más estudiado de este orden es *Scolopendra gigantea*, por ser la especie conocida de mayor tamaño, con una longitud máxima reportada de 30 cm (4). Debido a su comportamiento agresivo característico, el envenenamiento por parte de *S. gigantea* es común en las zonas que habita en conjunto con comunidades urbanas y rurales (3, 4). Actualmente, se sabe que su veneno es un líquido homogéneo, transparente y de pH ácido, cuya composición química varía entre individuos de la misma especie, pero en todos los casos presenta predominancia de una elevada proporción de proteínas (5).

¹Centro de Biotecnología Aplicada (CBA), FACyT-UC;

²Laboratorio de Biología Marino Costera (BioMaC), FACyT-UC.

Autor de correspondencia: Eucandis Fuentes 

E-mail: efuentes2@uc.edu.ve

Recibido: 16-06-2020

Aprobado: 18-11-2020

El envenenamiento por cualquiera de las especies del género *Scolopendra*, produce síntomas leves en pacientes adultos, como dolor local (de intensidad leve a grave que puede irradiarse a otras partes del cuerpo de la víctima), edema, eritema, parestesia, mareos, dolor de cabeza, fiebre, erupción cutánea general, celulitis eosinofílica, anafilaxia y necrosis en el sitio de la picadura (1,3,6,7,8,9).

Sin embargo, varias especies de ese género son capaces de producir síntomas graves en los seres humanos, incluyendo isquemia e infarto de miocardio, hemoglobinuria, hematuria, hemorragia y rhabdomiólisis (10). En Venezuela el contacto traumático con *S. gigantea*, denominado escolopendrismo, representa un accidente agudo y muy doloroso, que puede durar varias horas, representando ya un problema epidémico dado el número incidentes anuales en amplias zonas del país (11).

La mayor parte de los casos mortales reportados a causa de envenenamiento por escolopendra en Venezuela se han producido en sujetos con edades comprendidas entre 15 y 34 años (12,13), principalmente, en los Estados Miranda y Falcón (14-16). Desde el primer reporte en 1999, en el que se vio afectado un neonato de 28 días de nacido (6), los casos han ido aumentando cronológicamente debido a la progresiva ocupación humana de lugares cercanos o inmersos en los nichos ecológicos de *Scolopendra gigantea*.

Para el año 2000 fueron reportados un total de 5 casos en la población de Capaya (Estado Miranda) (14), 12 casos en todo el país entre 2002 y 2003 (14, 15), 17 casos en la población de Río Seco (Estado Miranda) para 2004 (16), 39 casos entre 2008 y 2009 en todo el país (13, 14), y 8 casos en el 2012 en la población de Adícora (Península de Paraguaná, Estado Falcón) (17).

Si bien no se ha reportado más casos oficiales hasta la fecha, el auge de los casos leves y mortales de envenenamiento por escolopendra es preocupante en materia de salud pública, dado que en Venezuela y en América Latina son pocos los estudios clínicos, ecoepidemiológicos y toxicológicos, relacionados con los accidentes ocasionados por los centípedos (14, 17),

También son escasos los estudios acerca de su biología y taxonomía (18, 19), por lo cual es urgente el abocamiento de los mismos (20). Al no existir información disponible, los tratamientos para el envenenamiento por escolopendra se determinan en función de las manifestaciones clínicas a medida que aparece la sintomatología y no en función de aliviar o eliminar el efecto del veneno de manera efectiva.

Como no existe en la actualidad un antisuero, la realización de ensayos clínicos que permitan predecir el efecto y la

prevalencia del veneno de las especies de escolopendras nativas, una vez en el organismo afectado, permitirá prevenir o controlar las manifestaciones clínicas mediante protocolos de atención inmediata y tardía, como los establecidos para los casos de envenenamiento por otros animales ponzoñosos (serpientes y escorpiones).

Dependiendo de la naturaleza del veneno se recomienda o no, tomar acciones como la inmovilización del paciente o zona afectada, la utilización de férulas o vendajes, la aplicación de presión y la administración de medicamentos analgésicos, antiinflamatorios y anticoagulantes (21).

El veneno de animales ponzoñosos como las serpientes se clasifica en tres tipos: a) mionecróticos, que se caracteriza por ser hemorrágico y anticoagulantes, b) neurotóxicos y hemolíticos y c) neurotóxicos (22). En centripede se ha caracterizado más de 500 proteínas, en su mayoría neurotóxicas, pero no se descarta que tengan proteínas con otro mecanismo de acción (23), ya sea hemolítica o anticoagulante.

En estudios previos con escorpiones ponzoñosos se ha evaluado inicialmente la presencia de tres efectos en sangre: hemolítico, hemaglutinante y de coagulación (24-26). De tal manera, que al tener un diagnóstico particular, ya sea por cambios del nivel de ciertas enzimas clave o de ciertos parámetros sanguíneos, se puede aplicar el tratamiento adecuado de la sintomatología y daños, aún en presencia de antisueros mono o polivalentes (27), tal como se reportó en escorpiones (21).

Dada la poca información disponible al respecto y con el fin de generar conocimientos para el tratamiento de los casos de envenenamiento por escolopendra, el objetivo de este estudio fue evaluar el efecto hemolítico, hemaglutinante y de coagulación del veneno de *S. gigantea* en muestras de sangre humana tipo 0Rh +.

MATERIALES Y MÉTODOS

Tipo de estudio. La investigación se realizó bajo un diseño experimental, de corte transversal y tipo correlacional.

Ejemplares de *S. gigantea*. Los ejemplares adultos fueron colectados en zonas húmedas, bajo la corteza de árboles, de escombros y de hojarasca, o en agujeros de un área xerófila adyacente al Parque Zoológico de Paraguaná Gustavo Rivera, en el sector Cardón - Punta Cardón, del Municipio Carirubana, en el Estado Falcón (11°39'05,39"N, 70°13'18,19"O) y fueron identificados taxonómicamente (28). Una vez identificados, fueron mantenidos en cautiverio en el laboratorio de Bioquímica adscrito al Centro de Biotecnología Aplicada (CBA) del Departamento de Biología

(FACyT-UC), siguiendo los lineamientos bioéticos para artrópodos (29) establecidos en el CBA de Facyt-UC.

Extracción del veneno. El veneno de 18 ejemplares adultos de *S. gigantea* se colectó cada 15 días durante seis meses, siguiendo la metodología descrita previamente para ciempiés en Brasil (1), con modificaciones. Para esto, se indujo estrés físico (golpes en las paredes de los contenedores plásticos de cría) a los ciempiés, estimulando la producción de veneno en los conductos forcípules. Estos fueron luego sometidos a tratamiento de frío introducidos en recipientes de vidrio contenidos en una cava con hielo por un periodo entre 5 y 10 minutos, dependiendo del peso del animal. Una vez dormido el ejemplar, se le aplicó electroestimulación en la base de las forcípules (previamente humedecidas con agua), utilizando un estimulador eléctrico (Philips & Bird modelo 7092-611), con voltaje de 80 mV durante 10 a 15 segundos, repitiendo dos o tres veces según fuese necesario. El veneno fue colectado empleando una micropipeta de 20-200 μ L, con una punta truncada (para que el extremo de la forcípula pudiera ser introducida dentro de la misma) y se almacenó en tubos de criopreservación a -20°C . Para todos los ensayos se utilizó una dilución de veneno 1:100 en una solución amortiguadora de fosfato salino (PBS) pH 7,4.

Determinación de proteínas totales. Se utilizó el método descrito por Bradford (30), mezclando 998 μ L de reactivo de Bradford con 2 μ L de la dilución del veneno, midiendo luego la absorbancia de la mezcla en un espectrofotómetro (GENESYS 10 UV de THERMO) a una longitud de onda de 595 nm. Se usó una curva de calibración de Suero de Albúmina Bovino (BSA) marca SIGMA, en un rango de 0,05-2,00 mg/mL.

Muestra de sangre humana. La suspensión de eritrocitos y el plasma se prepararon a partir de una muestra de sangre anticoagulada (EDTA 1 mg/mL) ORh+, extraída de un individuo aparentemente sano, de sexo masculino, que no estuvo bajo tratamiento médico farmacológico durante los 15 días previos a la toma de la muestra, y que dio su consentimiento informado antes de participar en el estudio. Un especialista realizó la venocleisis y extracción de la sangre bajo el protocolo estandarizado por la Organización Mundial de la Salud (31). La sangre obtenida fue tipificada aplicando las pruebas celulares (con anticuerpos monoclonales purificados) y sérica, según el protocolo estándar (32).

Actividad Hemolítica Directa (AHD). Se usó una modificación del protocolo descrito para veneno de ciempiés de Brasil (1), empleando 20 μ L de una suspensión de eritrocitos al 5% (sangre con anticoagulante de 1:250), en PBS, a los que se le agregó el extracto del veneno (2, 4, 6 y 8 μ L), y se completaron con PBS pH 7,4 para un volumen total de 250 μ L. Para el control positivo, la suspensión de

eritrocitos se mezcló con agua destilada (100% hemólisis), mientras que para el control negativo se mezcló con PBS pH 7,4 (0% hemólisis). Todos los tratamientos se incubaron por 30 minutos a temperatura ambiente y cada muestra fue evaluada por triplicado al inicio y a las 2 horas después de la incubación, tiempos en los que se esperaba se hubiese alcanzado la actividad hemolítica máxima de cada veneno según lo reportado anteriormente para otras especies de centípedos (1). Una vez culminado el tiempo correspondiente, se centrifugaron las muestras a 2500 rpm por 5 minutos, y se midió absorbancia a 595 nm en un lector de ELISA (Thermo Scientific 1510) en placas de poliestireno de 96 pozos. Con los valores obtenidos, se calculó la concentración de hemoglobina de cada muestra y sus réplicas.

Efecto Hemaglutinante. Para este ensayo se mezcló el veneno (2, 4, 6 y 8 μ L) con 20 μ L de la suspensión de eritrocitos al 5% en PBS para un volumen final de 250 μ L, de acuerdo al protocolo estándar (32). Se agitó suavemente la mezcla y se incubó por 5 minutos a temperatura ambiente. Culminando ese tiempo se centrifugó a 1000 rpm durante 1 minuto, y se verificó mediante microscopio de luz, si se produjo aglutinación de los eritrocitos. Cada muestra se evaluó por triplicado.

Actividad coagulante: Se empleó una modificación del protocolo descrito para veneno de *Bothrops jararaca* (33), en la que se mezclaron diferentes volúmenes de la dilución del veneno (0,5; 1,0; 1,5; y 2,0 μ L) con 50 μ L de plasma y se completó con PBS, pH 7,4 hasta un volumen total de 100 μ L. Luego se incubaron las muestras a 37°C durante 5 minutos para determinar el tiempo de coagulación, evaluando cada muestra por sextuplicado.

Tiempos de Trombina (TT) y de Protrombina (TP): Una vez culminado el tiempo de incubación de las muestras del ensayo anterior, a tres de ellas se les añadieron 50 μ L de trombina SIGMA 30 U/mL para verificar la hidrólisis de fibrinógeno y determinar el TT, y a las tres restantes se les añadieron 50 μ L de Tromboplastina C Dade Behring para determinar el TP.

Tiempo de Tromboplastina Parcial activada (TTPa): Se empleó una modificación del protocolo estándar de Gaudens (34), en la que se mezclaron diferentes volúmenes de la dilución del veneno (0,5; 1,0; 1,5; y 2,0 μ L) con 40 μ L de cefalina con activador (Actin Dade Behring) y se completó con PBS pH 7,4 hasta un volumen total de 50 μ L. Se añadieron 50 μ L de plasma y las muestras se incubaron a 37°C durante 3 minutos. Luego se agregaron 50 μ L de cloruro de calcio 0,025 mol/L y se mantuvo en incubación durante 20 segundos; al cabo de ese tiempo se retiraron las muestras de la incubación para determinar el TTPa, cuyos

intervalos de referencia son para el control 30-50 segundos y para la diferencia ± 10 s.

Análisis estadístico. La determinación de la concentración de proteínas totales presentes en el veneno, se calculó construyendo una curva de calibración mediante una regresión lineal de Pearson, utilizando los valores de absorbancia de los estándares y las muestras. Se reportan las distintas concentraciones totales de proteínas ($\mu\text{g}/\mu\text{L}$) en las diferentes muestras.

Para la actividad hemolítica directa, se reporta el porcentaje de hemólisis (mediana, valor mínimo y máximo) calculado a partir de la absorbancia de las muestras respecto a la absorbancia del control positivo (para descartar el efecto relacionado a la concentración real efectiva de eritrocitos en suspensión). Se confirmó la normalidad de los datos mediante la prueba de Shapiro Wilk, y la homogeneidad de varianza mediante contraste de Leven. Las diferencias entre las concentraciones de hemoglobina, según la cantidad de veneno y el tiempo, se evaluaron mediante una prueba de análisis de varianza (ANOVA) para dos factores, y los resultados obtenidos fueron empleados para realizar comparaciones múltiples con la prueba de Turkey.

En la determinación de la actividad coagulante se compararon las medianas de los tiempos de coagulación mediante la prueba de Kruskal-Wallis, para k-medias independientes, debido a que los datos no presentaron una distribución normal, ni homogeneidad de varianza. El análisis de los datos se realizó con el software PAST versión 3.13, y en todas las pruebas los valores de probabilidad (p) menores a 0,05 fueron considerados significativos.

RESULTADOS

La concentración de proteínas totales presentes (obtenida con la curva de calibración) en la dilución del veneno fue de $243,56 \mu\text{g}/\mu\text{L}$. Por lo tanto, considerando que la dilución del veneno fue de 1:100, la concentración de proteínas del veneno es de $2,44 \text{ mg}/\mu\text{L}$. El ajuste lineal de la curva de calibración obtenida resultó altamente significativo ($p = 2,5 \cdot 10^{-8}$). El modelo rectilíneo explica casi el 99% de la varianza total del sistema, con un coeficiente de determinación (R^2) de 0,9884, por lo que fue utilizada para la cuantificación.

Con los datos obtenidos en la determinación de proteínas totales se calculó la concentración proteica final del veneno en las muestras, obteniéndose los resultados que se presentan en la Tabla 1. El análisis de los resultados utilizando la prueba ANOVA indicó que hay diferencias significativas para el volumen de veneno ($p = 0,005$) y para el tiempo ($p = 0,000$), pero no para la interacción entre ambas

variables ($p = 0,644$). La prueba de Tukey muestra que sólo existen diferencias significativas entre los volúmenes de veneno 2 y 8 ($p = 0,004$), y entre 4 y 8 ($p = 0,038$).

Tabla 1. Concentración proteica final del veneno de *Scolopendra gigantea* en las muestras de AHD, según el volumen de veneno añadido.

Volumen de veneno (μL)	Concentración final ($\mu\text{g}/\mu\text{L}$)
2	0,0207
4	0,0414
6	0,0621
8	0,0827

En cuanto al ensayo de hemólisis directa, el diagrama de cajas que se presenta en la Figura 1, muestra un comportamiento dosis-dependiente en respecto al volumen del veneno y el tiempo, además de una elevada actividad hemolítica del veneno ($89,57\% \pm 2,09$), incluso al menor volumen de dilución del veneno empleada a tiempo 0.

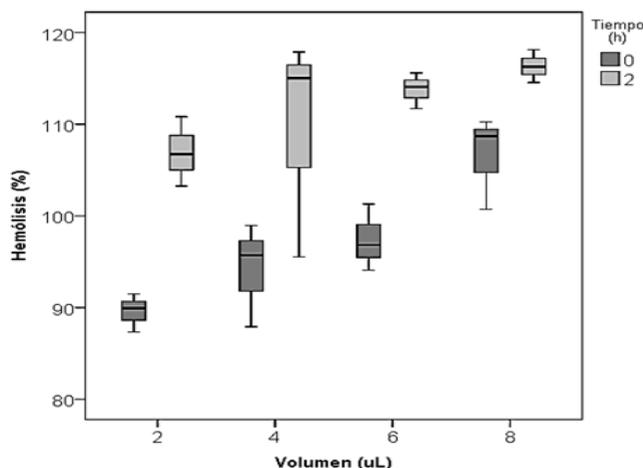


Fig. 1. Diagrama de cajas (mediana, valor mínimo y valor máximo) del porcentaje de hemólisis producido por cada volumen de dilución del veneno de *Scolopendra gigantea*, a 0 y 2 horas luego de la incubación.

En el ensayo cualitativo para la evaluación de la actividad hemaglutinante, no se observó actividad de este tipo de respuesta al veneno (datos no mostrados), produciendo únicamente hemólisis. Del mismo modo, no se observó la formación de coágulos de fibrina en el plasma, incluso luego de 15 min de haber sido añadido.

En cuanto a TT, TP y TTPa, los promedios de los tiempos de coagulación obtenidos (Tabla 2) se ubican dentro de los valores de referencia (entre 11-17 segundos para TT y TP, y entre 30-50 segundos para TTPa), pero no presentaron diferencias significativas respecto al control positivo respectivo ($p = 0,3371$).

Tabla 2. Efecto del veneno de *Scolopendra gigantea* sobre los tiempos de coagulación del plasma humano.

Veneno (μL)	Concentración final de proteínas del veneno (μg/μL)	TT (segundos)	TP (segundos)	TTPa (segundos)
0,50	0,812	+(11,5)	+(12,5)	+(37,5)
1,00	1,624	+(13,0)	+(12,5)	+(43,5)
1,50	2,436	+(14,5)	+(13,0)	+(38,0)
2,00	3,247	+(11,0)	+(13,5)	+(39,0)
Control (+)	-	+(11,0)	+(12,5)	+(37,0)
Control (-)	-	-(0,0)	-(0,0)	-(0,0)

+: Formación de coágulo; -: sin formación de coágulo

DISCUSIÓN

Las diferencias obtenidas respecto a la actividad hemolítica directa, tanto para el volumen de dilución del veneno, como para el tiempo y el efecto dosis-dependiente, se corresponden con lo esperado y reportado para las 3 especies de ciempiés venenosos en Brasil, que fueron estudiadas anteriormente (*Scolopendra viridicornis*, *Otostigmus pradoi* y *Cryptops ihering*) (1).

El efecto dosis-dependiente observado es la razón por la que la interacción entre el tiempo y volumen de dilución del veneno no tuvieron significación estadística, debido a que se trata de un proceso de hemólisis creciente, que no es posible revertir, por la pérdida de la integridad de la membrana de los eritrocitos. También en dicho estudio se reportó que solo el veneno de *O. pradoi* alcanzó el 100% de hemólisis a una concentración de 0,3 μg/μl luego de 2 horas de incubación, mientras que en el presente estudio el veneno de *S. gigantea* lo alcanzó a 0,0827 μg/μL, luego de tan solo 30 minutos de incubación.

Para estudios posteriores se recomienda la introducción de variaciones en el tiempo de incubación y medición, y en las diluciones del extracto, para una mejor caracterización del efecto hemolítico. La concentración promedio de proteínas del veneno fue de 2,44 mg/μL.

Si bien no se sabe con exactitud que fracción y proporción de proteínas, es la responsable del efecto hemolítico directo observado y los resultados aquí presentados sugieren que la letalidad del veneno de *S. gigantea* en sus presas naturales de pequeña talla, pudiese deberse en parte al efecto hemolítico.

La alta concentración de proteínas encontradas y la baja concentración necesaria para alcanzar la máxima hemólisis, sugiere que en los casos fatales de envenenamiento por escolopendra, el efecto hemolítico pudiese jugar un papel

importante en la sintomatología, en especial si los afectados son pacientes de talla menor, como el caso de neonatos (6).

Una elevada actividad hemolítica directa pudiese desencadenar la aparición de anemia hemolítica aguda, como ha sido reportado anteriormente en casos de envenenamiento por arañas (35) e insectos ponzoñosos (36).

Sin embargo, los resultados del presente estudio en cuanto a la actividad hemolítica se limitan a las concentraciones reportadas de proteínas en el veneno, y no son directamente representativos del envenenamiento in situ, en especial dado el que la concentración de estas en el extracto es aproximadamente 6.5 veces mayor a lo reportado por primera vez en Venezuela, hace más de una década, para la misma especie de ciempiés (0,375 mg/μL) (37). Esta diferencia es bastante elevada, considerando que los ejemplares fueron colectados en la misma localidad (Estado Falcón), y pudiese deberse a que al estar en cautiverio y al ser alimentados y mantenidos de forma individual, estos se encontraban en óptimas condiciones fisiológicas y no requirieron utilizar su veneno como mecanismo de ataque o defensa. En este caso, al ser resultados de carácter novel, invitan a la realización de ensayos futuros para determinar la concentración de proteínas en el veneno de individuos silvestres, y a luego de repetir los ensayos clínicos utilizando estas concentraciones, permitiendo que los resultados se aproximen más a la situación clínica de envenenamiento.

Los resultados del presente estudio también indican que el veneno de *S. gigantea* no posee efecto sobre la aglutinación de los eritrocitos, con la metodología estándar empleada, y aunque lo tuviera, este probablemente se vería enmascarado por la rapidez con que se produce el efecto hemolítico. Este último puede estar mediado en su mayoría por fosfolipasas de tipo A2 (38, 39), que actúan sobre lecitina exógena, liberando los ácidos grasos de la membrana eritrocitaria y provocando su lisis (1), por lo que para determinar el efecto de hemaglutinación se tendría que inhibir la acción de dichas enzimas.

En otros invertebrados como la araña brasileña *Loxosceles intermedia* demostraron que el proceso hemolítico esta mediado por dos enzimas denominadas P1 y P2, que realizan cortes en glicoforinas C de la superficie de los eritrocitos, comprometiendo el mantenimiento de la estructura globular de esas células (40). Estos estudios y la alta actividad hemolítica encontrada para el veneno de *S. gigantea* exponen también la necesidad de caracterizar el perfil proteico y enzimático de este.

En el veneno de otros animales ponzoñosos (escorpiones del género *Androctonus*, y serpientes de la especie

Bothrops hyoprurus y *Crotalus ravus*), no se ha observado AHD (24, 25, 41). De hecho, los estudios sobre la actividad hemolítica y el efecto hemaglutinante y de coagulación del veneno de ciempiés son escasos, y no existe ningún otro en el mundo realizado, empleando veneno de *S. gigantea*. Por tanto, los resultados de este trabajo, demuestran que este veneno induce una prominente AHD en eritrocitos humanos de tipo 0Rh+, de forma dosis-dependiente. Esto podría ser extrapolable al resto de los grupos sanguíneos, debido a que la acción hemolítica no depende del tipo de antígeno presente en la membrana eritrocitaria. Además, sugiere que a las personas que presenten emponzoñamiento con este animal se les debe administrar tratamiento para disminuir el efecto hemolítico producido por su veneno, como parte de un protocolo de atención inmediata y no sintomatológica.

El veneno de *S. gigantea* no alteró significativamente los tiempos de coagulación del plasma humano a las concentraciones evaluadas y, considerando que la formación de coágulos se evidenció en todas las muestras a las que se había añadido veneno, pareciera que su presencia en la mezcla no altera la conversión del fibrinógeno en fibrina. Esto se corresponde con lo reportado anteriormente con otras especies de ciempiés (1), donde no se obtuvo actividad coagulante, lo que sugiere que el veneno de estos invertebrados no interfiere con los procesos de coagulación.

El efecto coagulante si se observa en presencia del veneno de serpientes, principalmente del género *Bothrops*, y para otros invertebrados como los escorpiones, cuyo veneno posee un efecto pro y anticoagulante. Tal es el caso de *Tityus discrepans*, de cuyo veneno se describieron fracciones proteicas con efecto procoagulante parecido al factor X, mientras que las otras mostraron un efecto inhibitorio sobre este mismo factor de la coagulación (26).

Se puede concluir que el veneno de *S. gigantea* posee una fuerte actividad hemolítica directa, que alcanza su capacidad máxima a una concentración proteica de 0,0827 µg/µL en tan solo 30 minutos, con sangre humana tipo 0Rh+, y que este efecto presenta una dinámica dosis-dependiente. Contrariamente, el veneno no parece presentar actividad hemaglutinante ni de coagulación, al menos en cuanto a la transformación de fibrinógeno en fibrina. Esta información inédita, será de ayuda en el futuro establecimiento de un tratamiento, aspecto estudiado ampliamente en venenos de serpientes y arañas, para los que se han desarrollado exitosos tratamientos y esquemas terapéuticos (42).

AGRADECIMIENTOS. Al Zoológico de Paraguaná y su personal: Marisabel Santana (directora), Rodrigo y Gregorio (Personal Obrero (Sandra, Emil, Emil de Jesús y Emely). Personal del Departamento de Biología (FACyT-UC), no existiendo conflicto de intereses. El financiamiento

de este trabajo fue cubierto con recursos propios de los investigadores, al no existir financiamiento institucional alguno en el país.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Malta MB, Lira MS, Soares SL, Rocha GC, Knysak I, Martins R, Guizze SPG, Santoro ML, Barbaro KC. Toxic activities of Brazilian centipede venoms. *Toxicon*. 2008; 52:255-263.
2. Fernández F. Artrópodos y salud humana. *Bol. S.E.A.* 1997; 20:167-191.
3. Lovcheva M, Zlateva S, Marinov P, Sabeva Y. Toxoallergic reactions after a bite from myriapoda, genus *Scolopendra* in Varna región during the periodo 2003-2007. *J IMAB*. 2008; 14:79-82.
4. González A, Rodríguez A, Gassette J, Ghisoli M, Sanabria E, Reyes-Lugo M. Aspectos bioecológicos de la escolopendra (*Scolopendra gigantea* Linnaeus 1758) y la actividad histopatológica de su veneno. *Rev Cien FCV-LUZ*. 2000; 10:303-309.
5. Monzón FJ, Blasco RM. Patología causada por artrópodos de interés toxinológico y alergológico. *Bol S.E.A.* 1997; 20:193-215.
6. Rodríguez A, Gassette J, González A, Ghisoli M. Centipede (*Scolopendra gigantea* Linnaeus 1758) envenomation in a newborn. *Rev Inst Med Trop S Paulo*. 2000; 42:341-342.
7. Fung HT, Lam SK, Wong OF. Centipede bite victims: a review of patients presenting to two emergency departments in Hong Kong. *Hong Kong Med J*. 2011; 17:381-385.
8. Veraldi S, Cuka E, Gaiani F. Tropical medicine rounds *Scolopendra* bites: a report of two cases and review of the literature. *I J Dermatology*. 2014; 53:869-872.
9. Haddad V, Haddad P, Teixeira W, Costa J. Venomous and poisonous arthropods: identification, clinical manifestations of envenomation, and treatments used in human injuries. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2015; 48(6):650-657.
10. Undheim EA, King GF. On the venom system of centipedes (Chilopoda), a neglected group of venomous animals. *Toxicon*. 2011; 57:512-524.
11. Rodríguez A, Ghisoli M, Gassette J, González A, Reyes M. Venezuelan outbreak of venomous accidents produced by centipedes (*Scolopendra gigantea* Linnaeus 1758) (*Scolopendromorpha: Scolopendrinae*). *Acta Biol Venez*. 2000;20:67-70.
12. Ministerio de Salud y Desarrollo Social de la República Bolivariana de Venezuela, 2010. Anuario de Mortalidad 2008. Disponible en: <https://www.ovsalud.org/publicaciones/documentos-oficiales/anuario-mortalidad-2008/>. (Acceso 08 de agosto 2017).
13. Ministerio de Salud y Desarrollo Social de la República Bolivariana de Venezuela, 2011. Anuario de Mortalidad 2008. Disponible en: <https://www.ovsalud.org/publicaciones/documentos-oficiales/anuario-mortalidad-2009/>. (Acceso 08 de agosto 2017).

14. Ministerio de Salud y Desarrollo Social de la República Bolivariana de Venezuela, 2003. Anuario de Mortalidad 2002. Disponible en: <https://www.ovsalud.org/publicaciones/documentos-oficiales/anuario-mortalidad-2002/>. (Acceso 08 de agosto 2017).
15. Ministerio de Salud y Desarrollo Social de la República Bolivariana de Venezuela, 2004. Anuario de Mortalidad 2003. Disponible en: <https://www.ovsalud.org/publicaciones/documentos-oficiales/anuario-mortalidad-2003/>. (Acceso 08 de agosto 2017).
16. Acosta ME, Carzola DJ. Envenenamiento por ciempiés (*Scolopendra* sp.) en una población rural de la zona semiárida del estado Falcón, Venezuela. *Rev Invest Clin*. 2004; 56:712-717.
17. Cazorla DJ, Loyo JE, Lugo LN, Acosta ME, Morales P. Aspectos clínicos, epidemiológicos y de tratamiento de 11 casos de envenenamiento por ciempiés en Adícora, Península de Paraguaná, estado Falcón, Venezuela. *Acta Toxicol Argent*. 2012; 20:25-33.
18. Dugon M. Evolution, Morphology and Development of the Centipede Venom System. *Evolution of Venomous Animals and Their Toxins*. 2015; 1:261-278.
19. Ombati, R, Luo L, Yang S, Lai R. Centipede Envenomation: Clinical Importance and the Underlying Molecular Mechanisms. *Toxicon*. 2018; 154:60-68.
20. De Sousa L, Borges A, De Sousa-Insana E, Vásquez-Suárez A. Mortalidad causada por animales venenosos en Venezuela (2000-2009): nuevo patrón epidemiológico. *Biomédica*. 2021; 41(1): EN PRENSA.
21. Chaturaka Rodrigo C, Gnanathanan A. Management of scorpion envenoming: a systematic review and meta-analysis of controlled clinical trials. *Systematic Reviews*. 2017; 6:74-85.
22. Jiménez, J. Bioquímica, farmacología y fisiopatología de los venenos de serpientes. *Reu Univ Costa Rica*. 1970; 28:43.
23. Hakim A, Yang S, Lai R. Review Centipede Venoms and Their Components: Resources for Potential Therapeutic Applications *Toxins*. 2015; 7: 4832-4851.
24. Salama W, Geasa N. Investigation of the antimicrobial and hemolytic activity of venom of some Egyptian scorpion. *J Microbiol Antimicrob*. 2014; 6(1): 21-28.
25. Escobar E, Tincopa R, Ochoa JA. Estudio bioquímico del veneno de *Tityus kaderkai* (Scorpiones: Buthidae) con notas sobre su distribución y hábitat en el Perú. *Rev Peru Biol*. 2013; 20:151-158.
26. Brazon JM, Guerrero B, D' Suze G, Sevcik C, Arocha-Piñango CL. Anticoagulant and factor Xa-like activities of *Tityus discrepans* scorpion venom. *Acta Toxicol Argent*. 2013; 21:25-31.
27. Theakston R, Laing G. Review Diagnosis of Snakebite and the Importance of Immunological Tests in Venom Research. *Toxins*. 2014; 6: 1667-1695.
28. Shelley R. & Kiser S. Neotype designation and a diagnostic account for the centipedes, *Scolopendra gigantea* L. 1758, with an account of *Scolopendra galapogoensis* Bollman 1889 (Chilopoda: Scolopendromorpha: Scolopendridae). *Trop Zool*. 2000; 13:159-170.
29. Luna J. Técnicas de colecta y preservación de insectos. *Boletín Sociedad Entomológica Aragonesa*. 2005; 1(37): 385-408.
30. Bradford MM. A rapid and sensitive for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding. *Ann Biochem*. 1976; 72:248-254.
31. World Health Organization 2011. OMS/SIGN: Carpeta de material sobre seguridad de las inyecciones y los procedimientos conexos. Disponible en: <http://apps.who.int/iris/handle/10665/75247?locale=es>. (Acceso 08 de agosto 2017).
32. Linares J. Inmunohematología y transfusión. Principios y procedimientos. Editorial Cronotip. Caracas 1986. p.425.
33. Santoro ML, Sano-Martins IS. Different clotting mechanisms of *Bothrops jararaca* snake venom on human and rabbit plasmas. *Toxicon*. 1993; 31:733-742.
34. Gaudens L. Manual de Hemostasia y Coagulación Sanguínea. Universidad Central de Venezuela, Ediciones de la Biblioteca. Caracas. 1984; p. 485.
35. Lodena J, Segera D, Spiller H, Wange L, Byrne D. Cutaneous-hemolytic loxoscelism following brown recluse spider envenomation: new understandings. *Cinical toxicology*. 2020; 58(12): 1-9.
36. Pyo S, Kang D, Jung C, Sohn H. Anti-Thrombotic, Anti-Oxidant and Haemolysis Activities of Six Edible Insect Species. *Foods*. 2020; 9(4):1-13.
37. Parrilla-Alvarez P, Navarrete LF, Girón ME, Aguilar I, Rodríguez-Acosta A. Use of hen egg derived immunoglobulin against scolopendra (*Scolopendra gigantea*) venom. *Rev Cien FCV-LUZ*. 2008; 18:385-392.
38. González-Morales L, Diego-García E, Segovia L, Gutierrez MC, Possani LD. Venom from the centipede *Scolopendra viridis* say: purification, gene cloning and analysis phylogenetic of a phospholipase A2. *Toxicon*. 2009; 54:8-15.
39. Krayem N, Gargouri Y. Scorpion venom phospholipases A2: A minireview. *Toxicon*. 2020; 184:48-54.
40. Tambourgi DV, Morgan BP, de Andrade RMG, Magnoli FC, van den Berg CW. *Loxosceles intermedia* spider envenomation induces activation of an endogenous metalloproteinase, resulting in cleavage of glycoporphins from the erythrocyte surface and facilitating complement-mediated lysis. *Blood*. 2000; 95:983-691.
41. Zaragoza A, Consecpcion S, Aguilar L, Morales A, Valladares B, Rangel L, Olmedo A, Rosenfeld C, Rivero N. Antibacterial and Hemolytic Activity of *Crotalus triseriatus* and *Crotalus ravus* Venom. *Animals*. 2020; 10 (281):1-9.
42. Lazarovici, P. Snake- and Spider-Venom-Derived Toxins as Lead Compounds for Drug Development. In: *Snake and Spider Toxins: Methods and Protocols*, Springer Nature. 2020; 2068:1-25.

Factores de riesgo socioculturales y obstétricos asociados al aborto incompleto en mujeres peruanas.

Socio-cultural and obstetric risk factors associated with incomplete abortion in peruvian women.

Walter Gómez-Gonzales¹  Maria Santisteban Chapoñan²  Luis Chihuantito Abal³  Carlos Gamarra Bustillos⁴ 

RESUMEN

El objetivo del estudio fue analizar los factores socioculturales y obstétricos asociados al aborto incompleto en mujeres peruanas atendidas en un Hospital nivel II. Se realizó una investigación de casos y controles, cumpliendo criterios STROBE. Participaron 140 mujeres con diagnóstico de aborto incompleto y 140 mujeres con gestación normal, seleccionadas aleatoriamente entre enero a diciembre del 2017, en el Hospital Nivel II Huaycán de Ate, Perú. Se aplicó un instrumento elaborado por los autores y validado mediante juicio de expertos para recoger mediante encuesta las características socioculturales y mediante revisión del historial médico las características obstétricas. En el análisis se aplicó la prueba de X2 con un valor $p < 0,05$ para estimar asociaciones y el odds ratio con un intervalo de confianza del 95%. Posteriormente se obtuvieron odds ratio ajustados mediante análisis de regresión logística. Los factores con asociación significativa bivariada fueron: edad materna >35 años ($p = 0,0006$), estado civil soltera ($p = 0,022$), estado civil casada ($p = 0,001$), nivel de instrucción primaria ($p = 0,04$), multiparidad ($p = 0,0004$), edad gestacional ≤ 12 semanas ($p = 0,0001$) e infección urinaria ($p = 0,041$). El análisis multivariado evidenció asociación de edad materna >35 años (OR= 2,64; IC 95%= 1,12-6,24), estado civil soltera (OR= 2,59; IC 95%= 1,23-5,44), multiparidad (OR= 2,61; IC 95%= 1,30-5,23) y edad gestacional ≤ 12 semanas (OR= 7,11; IC 95%= 3,61-13,97). La edad materna >35 años, el estado civil de soltera, la edad gestacional ≤ 12 semanas y la multiparidad son factores de riesgo para aborto incompleto independientemente del nivel de instrucción y la infección urinaria.

Palabras clave: Aborto incompleto, factores socioculturales, factores obstétricos, factores de riesgo.

ABSTRACT

The objective of the study was to analyze the sociocultural and obstetric factors associated with incomplete abortion in peruvian women treated at a Level II Hospital. It was carried out an investigation of cases and controls, according to STROBE criteria. A total of 140 women with a diagnosis of incomplete abortion and 140 women with normal gestation, randomly selected from January to December 2017, participated in the Hospital Nivel II Huaycán de Ate, Perú. An instrument prepared by the authors was applied and validated by expert judgment to collect the socio-cultural characteristics by a survey and by reviewing the medical history of the obstetric characteristics. In the analysis, the X2 test was applied with a p value < 0.05 to estimate associations and the odds ratio with a confidence interval of 95%. Subsequently adjusted odds ratios were obtained by logistic regression analysis. The factors with significant bivariate association were: maternal age >35 years ($p = 0.0006$), single marital status ($p = 0.022$), married marital status ($p = 0.001$), primary education level ($p = 0.04$), multiparity ($p = 0.0004$), gestational age ≤ 12 weeks ($p = 0.0001$) and urinary infection ($p = 0.041$). The multivariate analysis showed an association of maternal age > 35 years (OR= 2.64, 95% CI= 1.12-6.24), single marital status (OR= 2.59, 95% CI= 1.23-5.44), multiparity (OR= 2.61, 95% CI= 1.30-5.23) and gestational age ≤ 12 weeks (OR= 7.11, 95% CI= 3.61-13.97). Maternal age > 35 years, marital status, gestational age ≤ 12 weeks and multiparity are risk factors for incomplete abortion regardless of the level of education and infection of urinary tract.

Key words: Incomplete abortion, sociocultural factors; obstetrics factors, risks factors.

INTRODUCCIÓN

El aborto continúa siendo un problema de salud mundial y la Organización Mundial de la Salud (OMS) expresa especial preocupación por el aborto incompleto, debido a que puede provocar complicaciones que, de no ser tratadas a tiempo y profesionalmente, pueden llegar a causar el deceso de la paciente (1,2,3).

El aborto es entendido como el término de la gestación antes de las 22 semanas, que el producto presente un peso menor de 500 g. o menor de 25 cm de céfalo caudal, pudiendo ser provocado, espontáneo y recurrente (23); siendo el evento más importante el aborto incompleto que consiste en la parcial expulsión de restos embrionarios, asociado a metrorragia y con un cérvix permeable. En los casos que se dan antes de las diez semanas la placenta puede ser expulsada junto con el embrión, pasado esto se eliminarán en momentos distintos (24).

¹Escuela Profesional de Medicina Humana. Universidad Privada San Juan Bautista. Lima – Perú. Posgrado Universidad Andina del Cusco, Perú

²Universidad Telesup, Perú.

³Escuela de Posgrado, Universidad Andina del Cusco, Perú.

⁴Universidad Norbert Wiener, Lima - Perú.

Autor de correspondencia: Walter Gómez-Gonzales 

E-mail: walter.gomez@upsjb.edu.pe

Recibido: 07-10-2020

Aprobado: 04-12-2020

Las principales causas de complicaciones del embarazo frustro incompleto pueden ser shock hipovolémico e infecciones, lo que aumenta el riesgo de muerte materna hasta en un 60% de los casos (4). Según la OMS y el Instituto Guttmacher, la mayoría de abortos peligrosos se produjeron en países en desarrollo de África, Asia y América Latina, representando el 97% (5). Según el Fondo de Población de las Naciones Unidas (UNFPA), el acceso limitado a la planificación familiar resulta en 89 millones de embarazos no planeados y 48 millones de abortos anualmente en países en desarrollo (6). Las tasas más elevadas de embarazo fallido se hacen notar en países que no tienen acceso legal y en las cuales el acceso a métodos anticonceptivos es restringido (7). Por otro lado, un estudio del Centro de la Mujer Peruana Flora Tristán, indicó que cerca de 370 mil abortos se realizaron al año en el Perú. Este estudio reveló a su vez que la tercera causa más frecuente de mortalidad materna es el aborto incompleto (8).

El presente trabajo de investigación tiene como objetivo identificar los factores socioculturales y obstétricos asociados al aborto incompleto en un Hospital Nivel II de Perú, dada la frecuencia de pacientes que ingresan por esta patología por el servicio de Emergencia del hospital.

MATERIALES Y MÉTODOS

La investigación fue realizada en el Hospital nivel II de Huaycán de Ate-Perú, entre enero a diciembre del 2017. El diseño empleado fue de casos y controles conforme criterios STROBE. Participaron 140 gestantes con diagnóstico de aborto incompleto (casos: embarazo que termina en aborto incompleto espontaneo) y 140 gestantes normales (controles: embarazo que termina en un parto normal), seleccionadas mediante muestreo aleatorio simple y según criterios de inclusión y exclusión. El tamaño de muestra fue calculado mediante el programa EPIDAT (versión 4.2) para tamaños de muestra en estudios de casos y controles considerando un OR esperado de 2, una proporción de controles expuestos del 31%, un nivel de confianza al 95% y una potencia del 80%. Criterios de Inclusión para casos: gestante cuyo embarazo termina en diagnóstico de aborto incompleto espontaneo y aceptación de participar previo consentimiento informado; criterios de inclusión para controles: gestante con embarazo normal, menor de 22 semanas de edad gestacional y culminación en parto normal, con aceptación de participar previo consentimiento informado; criterios de exclusión para casos y controles: historial médico incompleto y pacientes cuya clínica de aborto sea sugestivo de haber sido provocado por medio mecánico o químico, instrumentos de recolección de datos no llenados adecuadamente.

La incorporación de las pacientes con diagnóstico de aborto incompleto espontaneo se realizó en el área de observación del servicio de emergencia del hospital y al obtener un caso se procedió a seleccionar aleatoriamente una gestante normal atendida en atención de control prenatal del hospital y que se corroboró en su historial médico la ocurrencia de parto, recolectando los datos posteriormente. Se respetaron

los principios de bioética, el protocolo del proyecto fue aprobado por el Comité de Investigación y Ética del Hospital de Huaycán y se hizo uso del consentimiento informado ya que el trabajo se realizó mediante revisión de historias clínicas e información otorgada por las pacientes; en todo momento se salvaguardó la identidad de las participantes mediante asignación de códigos conocidos solo por el personal investigador para fines del presente trabajo.

Se recogieron datos socioculturales: edad materna, estado civil, grado de instrucción, consumo de alcohol, consumo de cafeína, consumo de tabaco. Los datos obstétricos recogidos fueron: edad gestacional, antecedentes quirúrgicos ginecológicos previos (AMEU/legrado), patología uterina, paridad, falla de método anticonceptivo, infecciones urinarias, infecciones vaginales, antecedente de amenaza de aborto y antecedente de abortos previos. Los datos socioculturales fueron recogidos mediante la técnica de encuesta, cuya ficha de recolección de datos fue previamente validada mediante juicio de expertos, obteniendo una concordancia significativa ($p=0,031$); mientras que los datos obstétricos fueron obtenidos mediante la revisión de su historial médico.

Los datos fueron analizados en el programa SPSS versión 22 (9), con el que se elaboró la matriz de datos realizando el análisis inferencial con la prueba X² con un nivel de significancia estadística del 5% y se calcularon los odds ratio para cada variable con un intervalo al 95%. Posteriormente, los factores que resultaron con asociación significativa fueron ingresados a un análisis multivariado aplicando regresión logística y obteniendo sus respectivos odds ratio ajustados e intervalos de confianza al 95%.

RESULTADOS

Entre los factores socioculturales se observó que el 67,8% de las pacientes tuvieron una edad entre 20 a 35 años, seguidas de una edad menor o igual a 19 años (16,8%) y una edad mayor a 35 años (15,4%). Se encontró que las mujeres mayores de 35 años presentaban asociación significativa con el aborto incompleto en comparación con las mujeres de edad 20-35 años (OR= 3,52; IC 95%= 1,67-7,39); a diferencia de las mujeres menores o igual a 19 años, donde no se observó asociación significativa (OR= 1,06; IC 95%= 0,56-2,01). Respecto al estado civil el 68,6% de las pacientes son convivientes, el 18,6% son solteras y el 12,9% son casadas; se encontró que las mujeres solteras y casadas tienen asociación significativa con el aborto incompleto en comparación de las mujeres convivientes, presentando un OR= 2,06 (IC 95%= 1,1-3,83) y OR= 2,57 (IC 95%= 1,22-5,37) respectivamente. Respecto al nivel de instrucción el 22,9% tenían estudios superiores, el 62,9% secundaria, el 13,2% tenía primaria y solo el 1,1% era analfabeta; de los niveles de instrucción solo las mujeres con estudios de primaria presentaron asociación significativa con el aborto incompleto en comparación con las mujeres con estudios superiores (OR= 2,37; IC 95%= 1,03-5,43). De las pacientes estudiadas el 1,1% consumían alcohol, el 1,8% consumían cafeína y el 2,1% consumían tabaco. (Tabla I)

Tabla 1. Factores socioculturales asociados al aborto incompleto en mujeres peruanas atendidas en el Hospital de Huaycán, 2017.

Factores obstétricos	Casos Embarazo termina en aborto incompleto		Controles Embarazo termina en parto normal		total		p	OR	IC 95%	
	n	%	n	%	n	%			infer	sup
Edad materna										
20-35 años*	86	41,4%	104	60,0%	190	67,8%				
> 35 años	32	22,93%	11	7,9%	43	15,4%	0,0006	3,52	1,67	7,39
≤ 19 años	22	15,7%	25	17,9%	47	16,8%	0,84	1,06	0,56	2,01
Estado civil										
Conviviente*	84	60,0%	108	77,1%	192	68,6%				
soltera	32	22,9%	20	14,3%	52	18,6%	0,022	2,06	1,10	3,83
casada	24	17,1%	12	8,6%	36	12,9%	0,001	2,57	1,22	5,37
Nivel de instrucción										
Superior*	28	20,0%	36	25,7%	64	22,9%				
primaria	24	17,1%	13	9,3%	37	13,2%	0,04	2,37	1,03	5,43
analfabeta	2	1,4%	1	0,7%	3	1,1%	0,85	2,57	0,22	29,82
secundaria	86	61,4%	90	64,3%	176	62,9%	0,48	1,22	0,69	2,18
Consumo de alcohol										
Si	3	2,1%	0	0,0%	3	1,1%	0,24	-	-	-
No	137	97,9%	140	100,0%	277	98,9%				
Consumo de cafeína										
Sí	1	0,7%	4	2,9%	5	1,8%	0,37	0,244	0,02	2,21
No	139	99,3%	136	97,1%	275	98,2%				
Consumo de tabaco										
Sí	4	2,9%	2	1,4%	6	2,1%	0,68	2,02	0,36	11,26
No	136	97,1%	138	98,6%	274	97,9%				

*Característica basal de comparación intra-grupos

Entre los factores obstétricos se observó el 76,4% usaban algún método de anticoncepción, el 40,7% era multipara, el 71,4% tenían una edad gestacional menor o igual a 12 semanas, el 5,4% tenían infección vaginal, el 17,9% infección urinaria, el 1,8% tenían patología uterina, el 3,6% presentaron antecedente de amenaza de aborto, el 30% presentaban antecedente quirúrgico previo y el 30,7% tuvieron antecedente de aborto previo. De los factores obstétricos solo la edad gestacional, la multiparidad, se encontraron asociadas al aborto incompleto, presentando un OR= 5,92 (IC 95%= 3,22-10,85) y OR= 2,47 (IC 95%= 1,51-4,03) respectivamente; no se observaron diferencias

significativas entre los casos y controles respecto a otros factores obstétricos estudiados (Tabla 2).

Entre los factores socioculturales y obstétricos que mostraron asociación significativa con el aborto incompleto solo las siguientes características se comportaron como factores de riesgo, mediante análisis multivariado, la edad materna mayor de 35 años (OR= 2,64; IC 95%= 1,12-6,24), el estado civil soltera (OR= 2,59; IC 95%= 1,23-5,44), la multiparidad (OR= 2,61; IC 95%= 1,30-5,23) y la edad gestacional menor o igual a 12 semanas (OR= 7,11; IC 95%= 3,61-13,97) independientemente del nivel de instrucción y de la infección urinaria (Tabla 3).

Tabla 2. Factores obstétricos asociados al aborto incompleto en mujeres peruanas atendidas en el Hospital de Huaycán, 2017.

Factores obstétricos	Casos Embarazo termina en aborto incompleto		Controles Embarazo termina en parto normal		total		p	OR	IC 95%	
	n	%		%	n	%			infer	sup
Método anticonceptivo										
No uso	36	25,7%	30	21,4%	66	23,6%	0,49	1,3	0,73	2,21
Sí uso	104	74,3%	110	78,6%	214	76,4%				
Multiparidad										
Sí	72	53,6%	42	30,0%	114	40,7%	0,0004	2,47	1,51	4,03
No	68	46,4%	98	70,0%	166	59,3%				
Edad gestacional										
≤ 12	123	87,9%	77	55,0%	200	71,4%	0,00001	5,92	3,22	10,85
> 12	17	12,1%	63	45,0%	80	28,6%				
Infección vaginal										
Sí	6	4,3%	9	6,4%	15	5,4%	0,23	0,65	0,23	1,81
No	134	95,7%	131	93,6%	265	94,6				
Infección urinaria										
Sí	18	12,9%	32	22,9%	50	17,9%	0,041	0,49	0,26	0,93
No	122	87,1%	108	77,1%	230	82,1%				
Patología uterina										
Sí	4	2,9%	1	0,7%	5	1,8%	0,37	4,08	0,60	37,05
No	136	97,1%	139	99,3%	275	98,2				
Antecedente de amenaza de aborto										
Sí	7	5,0%	3	2,1%	10	3,6%	0,33	2,41	0,66	8,70
No	133	95,0%	137	127,9%	270	96,4				
Antecedente quirúrgico ginecológico										
Sí	37	26,4%	47	33,6%	84	30,0%	0,19	1,7	0,42	1,18
No	103	73,6%	93	66,4%	196	70,0%				
Antecedente de aborto previo										
Sí	37	26,4%	49	35,0%	86	30,7%	0,15	0,66	0,39	1,11
No	103	73,6%	91	65,0%	194	69,3%				

Tabla 3. Factores socioculturales y obstétricos ajustados según análisis multivariado en mujeres peruanas atendidas en el Hospital de Huaycán, 2017.

Factores asociados		OR ajustado	IC 95%
Factores socioculturales	Edad materna >35 años	2,64	1,12-6,24
	Estado civil soltera	2,59	1,23-5,44
	Estado civil casada	1,61	0,68-3,81
	Nivel de instrucción primaria	1,69	0,62-4,61
Factores obstétricos	Multiparidad	2,61	1,30-5,23
	Edad gestacional ≤12 semanas	7,11	3,61-13,97
	Infección urinaria	0,59	0,28-1,22

DISCUSIÓN

Se observa que la edad materna mayor de 35 años está asociada al aborto, lo que coincide con varios estudios (10,11,12,21). Sin embargo, algunas investigaciones muestran asociación de la edad menor a 35 años con esta patología (13,14,22) y otros autores no concuerdan en que la variable edad materna esté asociada al aborto (15,16). Por otro lado, se encontró que el estado civil de soltera es un factor de riesgo para el aborto incompleto, otros estudios no han reportado resultados similares (10,13,15), mientras que otros reportan el estado civil conviviente como factor asociado al aborto (17). Estas diferencias pueden deberse a la variabilidad entre grupos poblacionales y el contexto sociocultural de los mismos.

Respecto al nivel de instrucción; se halló asociación bivariada estadísticamente significativa entre el nivel de instrucción primaria y aborto incompleto, similar a hallazgos reportados en otros estudios (13,14); así mismo se ha reportado asociación entre aborto y el nivel de instrucción técnico completo (17,18) y estudios superiores (12,19). Sin embargo, en otras investigaciones no encontraron asociación alguna entre nivel de instrucción y aborto (10,11), lo cual es un hallazgo que se evidencia con el análisis multivariado del presente estudio, donde el nivel de instrucción no es un factor de riesgo.

A pesar de que en estudios previos se han reportado asociaciones entre el aborto y el consumo de alcohol (10,18), consumo de cafeína (10) y consumo de tabaco (10,17,18), estas variables en el presente estudio han sido poco frecuentes para establecer o descartar alguna asociación que pueda existir en una población de nuestro entorno sociocultural. En esta investigación el 98,9% de mujeres no consumían alcohol, el 98,2% no consumían cafeína y el 97,9% no consumían tabaco.

Respecto a factores obstétricos el uso de método anticonceptivo no mostró asociación con el aborto incompleto, al igual que lo hallado en estudios previos (12,16). La multiparidad representó una asociación significativa y se comportó como factor de riesgo en el presente estudio, lo cual concuerda en estudios previos donde han reportado asociación con el incremento de la paridad y el aborto (12,13); así como con una menor edad gestacional (13,20), que en el presente estudio una edad gestacional menor o igual a 12 semanas es un intervalo de riesgo para el aborto incompleto.

No se ha encontrado asociación significativa con el aborto incompleto respecto al antecedente de aborto ni antecedentes quirúrgicos ginecológicos (AMEU/Legrado), se encontró asociación bivariada con la infección urinaria pero ésta no fue significativa al realizar el análisis multivariado, similares hallazgos fueron reportados en estudios previos respecto al antecedente de aborto (15,16); sin embargo otros autores han reportado que existe asociación con el antecedente de

aborto (10,12,17) y antecedentes quirúrgicos ginecológicos e infección urinaria (6).

Por otro lado, se reportan bajas frecuencias de infección vaginal (5,4%), patología uterina (1,8%) y de antecedente de amenaza de aborto (3,6%), por lo cual no se hallaron asociaciones estadísticamente significativas para su comparación con estudios previos, ni fue posible su análisis multivariado con respecto a estos factores obstétricos.

Se concluye que los factores de riesgo socioculturales asociados al aborto incompleto son la edad materna mayor de 35 años y el estado civil soltera; mientras que los factores de riesgo obstétricos son la multiparidad y la edad gestacional menor o igual a 12 semanas independientemente del nivel de instrucción y de presentar infección urinaria; en este contexto se recomienda ejecutar estrategias de educación en salud y promoción de la salud, dirigidas a las mujeres solteras y mayores de 35 años para controlar los factores socioculturales y maternos asociados a la interrupción del embarazo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Fándes A. Strategies for the prevention of unsafe abortion. *Int J Gynaecol Obstet.* 2012; 119(1):68-71.
2. Neilson JP, Gyte GM, Hickey M, Vazquez JC, Dou L. Medical treatments for incomplete miscarriage. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013; 28(3):CD007223.
3. Mbizvo MT, Chou D, Shaw D. Today's evidence, tomorrow's agenda: implementation of strategies to improve global reproductive health. *Int J Gynaecol Obstet.* 2013; 121(1):S3-8.
4. Ministerio de Salud Pública del Ecuador. Guía de práctica clínica. Diagnóstico y tratamiento del aborto espontáneo, incompleto, diferido y recurrente. Ecuador. 2013. <https://aplicaciones.msp.gob.ec/salud/archivosdigitales/documentosDirecciones/dnn/archivos/GPC%20Aborto%20espont%C3%A1neo,%20incompleto,%20diferido%20y%20retenido.pdf>
5. Organización Mundial de la Salud (OMS). Ginebra; 2017 [acceso 2 de marzo del 2018]. En todo el mundo se producen aproximadamente 25 millones de abortos peligrosos al año. <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2017/unsafe-abortions-worldwide/es/>
6. Fondo de Población de las Naciones Unidas (UNFPA). Desigualdad en el acceso a la salud reproductiva y su vínculo con otras formas de desigualdad amenazan Objetivos de Desarrollo Sostenible; Perú. 2017. <http://peru.unfpa.org/es/news/desigualdad-en-el-acceso-la-salud-reproductiva-y-su-v%C3%ADnculo-con-otras-formas-de-desigualdad?page=0%2C3>
7. Shaw D. La iniciativa FIGO para la prevención del aborto inseguro. *International Journal of Gynecology and Obstetrics.* 2010; 110 (1). https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-75262009000200001
8. Quesada J. Más de mil abortos por día en el Perú. 2014: Correo. <https://diariocorreo.pe/peru/mas-de-mil-abortos-por-dia-en-el-peru-3423/>

9. SPSS Statistics Versión de software: 23.0. Licencia S-1-5-21-3911882444-3184318596-2845519641-1001.
10. Sánchez J. Factores de riesgo para aborto espontáneo en pacientes hospitalizadas en el servicio de gineco-obstetricia del Hospital Gustavo Lanatta Luján, Huacho-Lima, durante el periodo agosto-diciembre del 2012. (Tesis para optar el Título Profesional de Médico Cirujano). Tacna, Perú: Universidad Nacional Jorge Basadre Grohmann, 2013. 155 pp.
11. Vidal AP, Cardoso E, Neves M, Oliveira D, Figueiredo P, Silva M. Factors associated with abortion in women of reproductive age. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2016; 38(6):273-279. DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0036-1584940>
12. Mohammed H, Shukriyia S. Risk factors associated with spontaneous abortion at Al-Najaf City. *International Journal of Scientific and Research Publications*. 2017; 7(8):433-444. <http://www.ijsrp.org/research-paper-0817/ijsrp-p6852.pdf>
13. Laurente L. Factores socioreproductivos relacionados con el aborto incompleto en el Hospital de baja complejidad Vitarte. (Tesis para optar el Título Profesional de Médico Cirujano). Lima, Perú: Universidad Ricardo Palma, 2015. 63 pp.
14. Abinath Y. Prevalence and factors associated with abortion in Nepal: a national cross-sectional study. (Master Thesis). Finlandia: University of Tampere, 2016. 63pp.
15. Silva V. Factores asociados al aborto en mujeres atendidas en emergencia obstétrica del Hospital I Edmundo Escomel Essalud Arequipa en el año 2016. (Tesis para optar el título de segunda especialidad Profesional en Alto riesgo y Emergencias Obstétricas). Arequipa, Perú: Universidad Andina Néstor Cáceres Velásquez, 2016. 97 pp.
16. Ibáñez L. Factores de riesgo para el aborto en el Hospital Belén de Trujillo. Diciembre 2013- agosto 2014. (Tesis para optar el grado de Bachiller en Medicina). Trujillo, Perú: Universidad Nacional de Trujillo, 2014. 48 pp.
17. Popia C, Mamoru T, Kleveston T. Risk factors for abortion in a tertiary Hospital in South Brazil: a case-control study. *Arq Catarin Med*. 2018; 47(2):35-48. <http://www.acm.org.br/acm/seer/index.php/arquivos/article/view/222/248>
18. Flores F. Factores asociados al aborto en mujeres que acuden por emergencia al servicio de ginecología-obstetricia de una institución militar durante el periodo 2015 y 2016. (Tesis para optar el Título de Médico Cirujano). Lima, Perú: Universidad Científica del Sur, 2017. 20 pp.
19. Pitriani R. Factors associated with Incomplete Abortion in Arifin Achmad General Hospital District Arifin Achmad of Riau Province. *Jurnal Kesehatan Komunitas* 2013; 2(2):83-87. DOI <https://doi.org/10.25311/jkk.Vol2.Iss2.50>
20. Gebretsadik A. Factors Associated with Management Outcome of Incomplete Abortion in Yirgalem General Hospital, Sidama Zone, Southern Ethiopia. *Obstet Gynecol Int*. 2018 Sep 20;2018:3958681. doi:10.1155/2018/3958681. PMID: 30327673; PMCID: PMC6171250. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30327673/>
21. Cusi W. Prevalencia y factores asociados al aborto incompleto en gestantes atendidas en el Hospital Regional Manuel Núñez Butron de Puno en el periodo enero a setiembre 2019. (Tesis para optar el Título de Médico Cirujano). Puno, Perú: Universidad Nacional del Altiplano, 2020. <http://repositorio.unap.edu.pe/handle/UNAP/13546>.
22. Morales H. Factores sociodemográficos asociados a aborto incompleto en pacientes atendidas en emergencia de gineco-obstetricia del Hospital San José durante enero - diciembre 2019. (Tesis para optar el Título de Médico Cirujano). Lima, Perú: Universidad Ricardo Palma, 2019. <http://repositorio.urp.edu.pe/handle/URP/3263>.
23. De Brito E, Bedin A. Cuidados de enfermería en situaciones de aborto inducido / provocado: una revisión integral de la literatura. *enfermería global* [Internet]. 2016 [citado 5 enero 2020]. Disponible en: <http://scielo.isciii.es/pdf/eg/v15n43/revision4.pdf>
24. Donoso E, Vera C. El aborto en Chile: aspectos epidemiológicos, históricos y legales. *Scielo* [Internet]. 2016 [citado 4 enero 2020]. Disponible en: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0856-89662016000600004&lng=es&nrm=iso

La medicina materno fetal avanza hacia la cirugía fetal correctiva

Maternal-fetal medicine moves toward corrective fetal surgery.

Carlos Garcia Curda  Marisol Garcia 

RESUMEN

La cirugía fetal es un procedimiento que se realiza en un feto en el útero para ayudar a mejorar el resultado a largo plazo para los niños con defectos congénitos específicos. Debido a que estos defectos a menudo empeoran a medida que el feto se desarrolla, la cirugía fetal realizada por un equipo de expertos se centra en el tratamiento y la mejora de las condiciones antes del nacimiento. Los métodos para tratar estas afecciones en centros de atención médica altamente especializados con experiencia en cirugía fetal incluyen desde técnicas fetoscópicas a cirugías abiertas: oclusión traqueal endoluminal para una hernia diafragmática congénita grave, reparación intrauterina abierta o fetoscópica de espina bífida, cirugía fetal abierta para resección de teratoma sacrococcígeo o eliminación de malformación quística adenomatoidea congénita del pulmón, derivación vesicoamniótica fetal percutánea o la fulguración de las válvulas de uretra posterior y cistoscopia fetal en obstrucción de la vejiga, ablación con láser para síndrome de transfusión intergemelar y secuencia anemia-policitemia en gemelo, coagulación bipolar del cordón umbilical para la secuencia de perfusión arterial inversa en gemelos, hasta la septostomía de la membrana que separa a los gemelos. Intentamos definir los procedimientos quirúrgicos más utilizados en ciertas anomalías fetales para decidir la aplicación de tratamientos intrauterinos y otros aspectos tales como la anestesia, y el régimen tocolítico. Indudablemente existen riesgos de ruptura uterina, muerte fetal, trabajo de parto prematuro y posible fracaso en el tratamiento del defecto congénito. Sin embargo, la cirugía fetal temprana puede tener mejores resultados que la cirugía después del parto.

Palabras clave: cirugía fetal abierta, derivación toracoamniótica, oclusión traqueal endoluminal, fetoscopia, "técnica de salomón", derivación vesicoamniótica fetal, cistoscopia fetal

Hospital Materno Infantil "Dr. José María Vargas"
Unidad de Perinatología Postgrado de Perinatología
Medicina materno fetal. Universidad de Carabobo.
Valencia Venezuela

Autor de Correspondencia: Carlos Garcia Curda

E-mail: carloscurda@outlook.es

Recibido: 25-10-2020

Aprobado: 30-11-2020

ABSTRACT

Fetal surgery is a procedure that is performed on a fetus in utero to help improve the long-term outcome for children with specific birth defects. Because these defects often get worse as the fetus develops, fetal surgery performed by a team of experts focuses on treating and improving conditions before birth. Methods for treating these conditions in highly specialized healthcare facilities with experience in fetal surgery include everything from fetoscopic techniques to open surgeries: endoluminal tracheal occlusion for severe congenital diaphragmatic hernia, open or fetoscopic intrauterine repair of spina bifida, open fetal surgery, resection of sacrococcygeal teratoma or removal of congenital adenomatoid cystic malformation of the lung, percutaneous fetal vesicoamniotic shunt or posterior urethral valve fulguration and fetal cystoscopy in bladder obstruction, laser ablation for twin-twin transfusion syndrome and twin anemia-polycythemia sequence, Bipolar coagulation of the umbilical cord for reverse arterial perfusion sequence in twins, up to septostomy of the membrane separating the twins. We try to define the most used surgical procedures in certain fetal anomalies to decide the application of intrauterine treatments and other aspects such as anesthesia, the tocolytic regimen. Undoubtedly there are risks of uterine rupture, fetal death, premature labor, and possible failure to treat the birth defect. However, early fetal surgery may have better results than surgery after delivery.

Key words: open fetal surgery, thoracoamniotic bypass, endoluminal tracheal occlusion, fetoscopy, "solomon technique", fetal vesicoamniotic bypass, fetal cystoscopy

INTRODUCCIÓN

La perinatología y medicina materno fetal a través de la ecografía realizada de manera sistemática ha cambiado el manejo de muchas anomalías congénitas. Su diagnóstico prenatal permite establecer una guía y consejos prenatales adecuados, influyendo sobre el momento y modo del parto y, en algunos casos, puede llevar a distintas formas de tratamiento intrauterino (1). Los avances tecnológicos han mejorado la comprensión de la historia natural de las lesiones detectadas en el periodo prenatal y como consecuencia de ello se han desarrollado terapias invasivas como alternativa a esas anomalías (2).

La cirugía y la terapia fetales implican intervenciones quirúrgicas en el feto dentro del útero para corregir o mejorar las anomalías congénitas y dar a un feto en desarrollo la mejor oportunidad de tener una vida saludable (3).

Con los recientes avances en la medicina fetal, se han

hecho varios intentos para salvar a los fetos que enfrentan muertes perinatales o consecuencias devastadoras a pesar del manejo óptimo después del nacimiento. El concepto del feto como paciente se ha establecido a través de la aplicación de tratamientos en el útero. Las terapias fetales consisten en terapia médica, cirugía guiada por ultrasonido percutáneo, cirugía fetoscópica y cirugía fetal abierta.

En la década de 1980, se iniciaron cirugías percutáneas guiadas por ultrasonido como la derivación vesicoamniótica para la obstrucción del tracto urinario inferior y la derivación toracoamniótica para el hidrotórax fetal. En la década de 1990, se introdujo una cirugía láser fetoscópica para el síndrome de transfusión de gemelo a gemelo, y más tarde, también se estableció un enfoque fetoscópico para la hernia diafragmática congénita. El renacimiento de la cirugía fetal abierta, introducido en la década de 1980 por cirujanos pediátricos, comenzó en la década de 2010 después de un exitoso estudio clínico para mielomeningocele. Aunque muchas terapias fetales todavía se consideran experimentales, algunas han demostrado ser eficaces, permitiendo mejorar los resultados perinatales (4).

ABORDAJE METODOLÓGICO

CIRUGÍA ABIERTA.

La cirugía fetal abierta, se realiza a través de una laparotomía materna, seguida de una histerotomía, permitiendo exponer la anatomía fetal específica a ser tratada. El primer procedimiento abierto conocido se realizó en Columbia University de la ciudad de Nueva York en 1964. La era moderna de la cirugía fetal abierta comenzó en la década de los 80 en el fetal treatment center de la Universidad de California en San Francisco. Muchos años después, en Vanderbilt University Medical Center lograron un gran adelanto en la cirugía fetal abierta, abordando anomalías fetales no letales (5). El tratamiento quirúrgico intrauterino evolucionó con rapidez desde un enfoque terapéutico experimental, hasta llegar a ser una realidad médica ofrecida a los pacientes en centros importantes de atención terciaria cada vez más numerosos en el mundo (6).

Las técnicas innovadoras para la apertura y cierre del útero grávido fueron desarrolladas para minimizar los riesgos de la salud materna y el potencial reproductivo futuro (2). Se realiza laparotomía por una incisión cutánea de Pfannenstiel tres traveses de dedo por debajo del ombligo. Luego se exterioriza el útero, se localiza la posición fetal y se confirma su vitalidad con un transductor estéril. Se realiza una incisión inicial de 1 cm en el fondo del útero con electrobisturí o colocando un trocar hueco diseñado especialmente con vaina desechable. Si se desea, se puede extraer la mayor parte del líquido amniótico y almacenarlo en jeringas estériles para su reposición posterior; también puede permanecer in útero. En cualquier caso, algunos cirujanos prefieren introducir un catéter pequeño para la infusión constante de solución tibia estéril de cristaloides con el fin de evitar la compresión del

cordón umbilical durante el procedimiento. A continuación, se realiza una histerotomía de 8 cm en el fondo del útero con un instrumento de sutura automática con grapas. Se emplean puntos cruzados continuos de material de sutura absorbible para aproximar todas las capas de tejido en el sitio de ingreso de tal modo de lograr la hemostasia. Se debe exteriorizar el volumen mínimo de partes fetales para disminuir la pérdida insensible de líquido, la inestabilidad de la temperatura y la probabilidad de que se desarrolle una infección. Luego se repara la solución de continuidad con técnicas establecidas de cirugía fetal.

Finalizada la reparación del defecto fetal, este se repone en la cavidad uterina, y a continuación se rellena con líquido amniótico almacenado o con solución tibia estéril de cristaloides y se agrega algún antibiótico activo contra especies de estafilococos. El útero se cierra en dos planos. Luego se coloca una lámina de barrera adhesiva reabsorbible para evitar la formación de adherencias y disminuir la pérdida de líquido. Finalmente se cierra la laparotomía (5).

CIRUGIA ENDOSCOPICA

La fusión de fetoscopia y cirugía video-endoscópica avanzada ha sido la base del concepto de cirugía fetal endoscópica (7). Las primeras cirugías fetoscópicas clínicas fueron intervenciones en el cordón umbilical y la placenta, siendo denominada endoscopia obstétrica. El resultado de un ensayo clínico aleatorizado que demostró que la coagulación láser fetoscópica de los vasos de placas coriónicas es el tratamiento más eficaz para el síndrome de transfusión de gemelo a gemelo (TTTS), ha reavivado el interés en la terapia fetal endoscópica. Al igual que en otros campos, la cirugía mínimamente invasiva permite realizar operaciones seguras en el feto. Mientras que el acceso mínimo parece resolver el problema del trabajo de parto prematuro, todos los procedimientos siguen siendo invasivos y conllevan un riesgo para la madre y un riesgo sustancial de ruptura de las membranas y de parto prematuro (8).

La cirugía fetoscópica se utiliza en miles de embarazos en todo el mundo anualmente para una variedad de indicaciones fetales. Uno de los principales inconvenientes sin resolver de la fetoscopia es el daño creado a las membranas fetales, que se cree que explica que la ruptura prematura de membranas iatrogénica (PPROM) ocurre en hasta el 30% de los casos. La PPRM es la principal complicación después de la fetoscopia y su aparición aumenta sustancialmente el riesgo de parto prematuro y morbilidad perinatal. Recientemente se ha comprobado en membranas fetales humanas de término, las propiedades de sellado mecánico ex-vivo de parches adhesivos compuestos de silicona combinados con ácido hialurónico o hidroxipropil metilcelulosa logrando altas presiones máximas libres de fugas, además de, mostrar niveles de concentración de índice pignótico y lactato deshidrogenasa bajos, lo que sugiere que no hay toxicidad celular (9).

ANOMALÍAS CONGÉNITAS ABORDADAS MEDIANTE CIRUGÍA FETAL

Espina Bífida. La espina bífida es una malformación congénita en la cual la columna vertebral queda separada (bífida) como resultado del cierre fallido del tubo neural embrionario, durante la cuarta semana postfecundación. En su forma más común y grave aparece la espina bífida abierta, donde la médula espinal está expuesta dorsalmente. El fundamento de la cirugía fetal es que el daño en la médula espinal expuesta es progresivo durante la gestación y, por lo tanto, la reparación prenatal temprana de la lesión puede prevenir el daño continuado y mejorar el resultado clínico. Además, la reparación de la espina bífida detiene la fuga de líquido cefalorraquídeo de la lesión, lo que permite la reversión o la resolución de la hernia del cerebelo. La cirugía fetal se ha vuelto cada vez más común en el tratamiento del mielomeningocele (VIDEO corrección de mielomeningocele).

A). Spina bífida medical animation Cincinnati fetal center, publicado por Cincinnati children's media lab. tomado de: <https://www.YouTube.com/watch?v=bLnYzCcTEEA>.

B). Cirugía fetal abierta corrección de espina bífida Andalucía, publicado por REDVENEIO. tomado de: <https://www.YouTube.com/watch?v=HV18Y5SxS30>.

La justificación para realizar una cirugía fetal proviene de estudios en animales en los que se ha demostrado que, mediante la reparación intrauterina de la lesión de mielomeningocele, se puede prevenir el daño intrauterino progresivo del tejido neural debido a la exposición al líquido amniótico (10) (11).

El primer intento de reparar el mielomeningocele con una cobertura cutánea fue reportado por Bruner et al, usando una porción de injerto delgado de piel materna aplicada por vía endoscópica. Sin embargo, un feto murió rápidamente después de la cirugía y el segundo feto no mostro signos de mejoría postnatalmente (12).

La reparación de mielomeningocele prenatal en humanos mediante histerotomía se realizó por primera vez en 1997, y por el año 2003, más de 200 fetos se habían sometido a dicho procedimiento. Los primeros datos sugirieron una mejora espectacular en la hernia del cerebro posterior en comparación con grupos controles, con la consiguiente mejoría en el grado de hidrocefalia y disfunciones de tronco (13). Esto permitió la realización de un estudio multicéntrico (ensayo MOMS) donde compararon la reparación del mielomeningocele en vida intrauterina con la reparación en la etapa postnatal, en 183 pacientes con edad gestacional comprendida entre 19 y 25 semanas, con evaluación postnatal a los 12 y 30 meses, donde observaron una tasa de colocación de derivación ventrículo peritoneal en el 40% de los fetos intervenidos prenatalmente en contra de 82% a los que se le realizó la cirugía postnatalmente.

También se observó mejor respuesta en el desarrollo mental y función motora, además de, mejoría en la herniación del rombencéfalo (14).

Un aspecto relevante, es la presencia de ventriculomegalia en el cribado inicial, siendo asociada con una mayor necesidad de derivación ventriculoperitoneal entre los fetos sometidos a cirugía fetal para mielomeningocele. Durante el asesoramiento prenatal, se debe tener cuidado al recomendar la cirugía prenatal cuando los ventrículos son de 15 mm o más porque la cirugía prenatal no parece mejorar el resultado en este grupo (15)

Al comparar el cierre prenatal y postnatal del mielomeningocele, Johnson et al., demostraron que, a pesar de los beneficios confirmados de la cirugía prenatal, existe un riesgo considerable materno fetal en comparación con el cierre postnatal. La edad gestacional temprana en la cirugía y el desarrollo de la separación de membranas corioamnióticas son factores de riesgo para la rotura de membranas. El oligohidramnios es un factor de riesgo para el parto prematuro y la nuliparidad es un factor de riesgo de histerotomía no intencional al momento del parto (16)

Recientemente, se ha desarrollado un parche polimérico con memoria de forma por temperatura que posee múltiples propiedades beneficiosas para su uso sobre la médula espinal y que están estudiando en modelos animales en la universidad de Cincinnati. Algunos estudios experimentales están comenzando a evaluar el efecto de la introducción de células madre en la médula espinal abierta durante la operación. Si las células madre son capaces de diferenciarse en neuronas o glía, para reemplazar las células dañadas o aquellas que han muerto en la lesión (neurorregeneración), la función neurológica podría mejorarse después del nacimiento. Hasta la fecha, se han trasplantado células madre en fetos de ratas con mielomeningocele. Por otro lado, el objetivo de usar células madre de líquido amniótico autólogas (es decir, del propio feto) tiene el fin de minimizar el riesgo de rechazo del injerto. Se ha descubierto que existen células progenitoras neurales libres en el líquido amniótico de pacientes con espina bífida abierta, y no así en pacientes sin esta malformación, ya que se escapan del sistema nervioso central por el líquido cefalorraquídeo a través del canal ependimario abierto en la lesión. De forma muy interesante, han identificado, aislado, expandido y diferenciado células progenitoras neurales (NPCs) obtenidas del líquido cefalorraquídeo acumulado en el saco quístico de los fetos afectados de mielomeningocele. Estas NPCs tienen el potencial de derivar a todas las líneas celulares neurales, como astrocitos, oligodendrocitos y neuronas, y constituyen una nueva manera de intentar la neuro regeneración espinal utilizando células del propio feto. Al igual que con todas las nuevas terapias relacionadas con células madre, se necesitará mucho trabajo, tanto in vitro como en modelos animales, para desarrollar protocolos óptimos tanto para la eficacia como para la seguridad, antes de que los trasplantes de células madre puedan considerarse en fetos humanos (10).

También se han descrito mejoras en la técnica de cierre de defectos espinales desde el ensayo MOMS. Con frecuencia, la duramadre fetal es demasiado delgada y tenue para servir como la única barrera confiable debajo de una capa de piel a menudo estirada. Usando electrocauterización, se crean dos aletas miofasciales forradas por membrana más allá de la duramadre, y se suturan juntas en la línea media para una cubierta de canal espinal más gruesa y sin tensión (17).

Hernia diafragmática congénita. Es una afección poco común, pero grave, en la que existe un defecto del desarrollo en el diafragma fetal, lo que ocasiona que el hígado y el intestino migren a la cavidad torácica (18) compitiendo por el espacio con los pulmones en desarrollo. Al nacer, la hipoplasia pulmonar conduce a insuficiencia respiratoria e hipertensión pulmonar persistente que es letal en los recién nacidos (19). Esta afección se puede diagnosticar durante el embarazo y, como tal, es potencialmente susceptible de intervención prenatal en el útero (18). La hernia diafragmática congénita tiene una tasa de mortalidad de hasta 77% a pesar de una atención prenatal y posnatal óptima. Los fetos con hernia hepática, una relación pulmón-cabeza baja y un diagnóstico prenatal antes de las 24 semanas de gestación tienen un pronóstico particularmente desfavorable (20).

En los años 80, los intentos para corregir quirúrgicamente en vida intrauterina la hernia diafragmática fracasó debido a las muertes fetales intraoperatorias, las cuales fueron atribuidas al colapso de la vena umbilical y del conducto venoso producido mientras se intentaba reducir el hígado, lo que producía un fracaso circulatorio. La obstrucción de la vía aérea demostró ser beneficiosa para el pulmón en desarrollo (21). La oclusión traqueal fetal evita la salida del líquido pulmonar, lo que desencadena el crecimiento pulmonar. En experimentos con animales, se desarrolló una técnica mínimamente invasiva para la oclusión traqueal endoluminal fetoscópica (FETO) con un globo desmontable. En 2001, se demostró la viabilidad de FETO por acceso percutáneo en fetos con hernia diafragmática grave (22).

Actualmente, al realizar el procedimiento FETO, se debe evaluar la posición fetal por ultrasonido y, si es necesario, el feto puede moverse por manipulación externa para alcanzar la posición óptima; es decir, una posición longitudinal evitando la placenta y los vasos uterinos entre la piel materna y la boca fetal. Una vez alcanzada la posición fetal deseada, se anestesia al feto con fentanilo (15 mg/kg), vecuronio (0,2 g/kg) y atropina (0,2 g/kg), bajo guía por ultrasonido, utilizando una aguja de calibre 22 en la pierna o el brazo. Al inicio del procedimiento, el globo se debe inflar para asegurar su función normal y morfología. La permeabilidad del sistema de catéter coaxial es verificado y luego introducido en la vaina, con el globo desmontable colocado en la parte distal del catéter. Bajo anestesia local materna, un trocar de 10 fr con un introductor de catéter de 10 fr se introduce por vía transabdominal en el saco amniótico bajo la guía por ultrasonido Doppler. Luego, se retira el trocar y se introduce un fétoscopio semirrígido de 1,2 mm de diámetro dentro

de una vaina de 3,0 mm a través del catéter, guiado por ultrasonido y/o por visualización endoscópica, e insertado en la boca fetal. Una vez dentro de la boca, el fétoscopio se introduce en la tráquea para colocar un globo desmontable inmediatamente debajo de las cuerdas vocales. El globo se infla con 0,7 ml de solución fisiológica y se desprende del catéter. Su posición en la tráquea fetal es confirmada por ecografía al final del procedimiento. La tocolisis profiláctica con indometacina, nifedipina o atosiban se administra durante la cirugía fetal y hasta 24 horas después del procedimiento. El examen por ultrasonido para confirmar la presencia del balón endotraqueal y para controlar el crecimiento pulmonar, por medio del valor O/E-LHR, se realiza cada semana hasta la extracción del globo, ya sea prenatalmente por punción guiada por ultrasonido utilizando una aguja de calibre 22 o a través de fetoscopia, o por traqueoscopia en el momento del parto por técnica intraparto ex-utero (EXIT) (23).

A pesar de los esfuerzos por estandarizar la práctica clínica, el manejo de la hernia diafragmática congénita sigue siendo difícil. La reevaluación frecuente de las prácticas clínicas revela que el manejo de estas ha evolucionado de la estabilización postnatal a la optimización prenatal. En la actualidad, existen vías prometedoras para la intervención terapéutica fetal, incluida la oclusión traqueal endoluminal fetoscópica. Estos siguen siendo altamente experimentales y exigen un diagnóstico oportuno de la hernia diafragmática congénita y la identificación de fetos gravemente afectados permitiendo la planificación del parto y el uso de terapias in útero. La mejora de las tasas de mortalidad por hernia diafragmática congénita ha puesto mayor énfasis en identificar y monitorear las secuelas a largo plazo de la enfermedad durante la infancia y en la edad adulta (24).

Síndrome por transfusión gemelo a gemelo. Se define por una derivación preferencial de sangre de un gemelo (donante) al otro gemelo (receptor) a través de comunicaciones vasculares (25), siendo una afección grave que puede complicar entre el 8 y el 10% de los embarazos gemelares con placentación biamniótica monocoriónica. Su diagnóstico requiere 2 criterios: la presencia de un embarazo múltiple monocorial biamniótico; y la presencia de oligohidramnios (definido como un bolsillo vertical máximo menor de 2 cm) en un saco, y de polihidramnios (un bolsillo vertical máximo mayor de 8 cm) en el otro saco. El sistema de ensayo Quintero es una herramienta útil para describir la gravedad del síndrome de transfusión gemelo a gemelo de forma estandarizada (26).

Las sugerencias históricas del síndrome de transfusión gemelo a gemelo se remontan a principios del siglo XVII. Las anastomosis placentarias se notificaron por primera vez en 1687; sin embargo, fue Schatz quien identificó por primera vez su importancia en 1875 al reconocer “el área de transfusión” dentro del “distrito veloso” de la placenta, que llamó la “tercera circulación”. Esto describe cómo el manejo de la transfusión gemelo a gemelo ha evolucionado a medida que se ha comprendido y apreciado la más sofisticada de

las complejas anastomosis vasculares que existen en la placenta gemela monocoriónica. Actualmente, la oclusión láser fetoscópica es la opción de tratamiento preferida para este síndrome (27).

La fotocoagulación láser fetoscópica utiliza fetoscopia intrauterina con una fibra láser. Bajo anestesia adecuada (regional o local), se realiza una pequeña incisión cutánea en el abdomen materno. Una cánula de 3,8 mm se inserta percutáneamente en el saco del receptor bajo guía por ultrasonido, ya sea directamente utilizando trocárs reutilizables con puntas piramidales o mediante la técnica 'Seldinger' para el acceso vascular. El sitio de entrada en el abdomen materno es crucial al realizar el procedimiento. Aunque el posicionamiento óptimo a veces está limitado por la ubicación de la placenta, siempre que sea posible se debe elegir un sitio no cubierto por la placenta que maximice la posibilidad de visualizar el ecuador vascular de la placenta siempre que sea posible. El ecuador vascular virtual de la placenta se puede imaginar en función de los dos sitios de inserción del cordón y el eje corporal del donante.

Se han realizado avances en los métodos de coagulación. Inicialmente, todos los vasos que cruzaban la membrana divisoria eran coagulados (coagulación no selectiva). Si bien este método interrumpe las anastomosis vasculares entre los gemelos, muchos vasos que no están involucrados en las uniones vasculares también se coagulan. Los vasos coagulados innecesariamente dan lugar a un territorio vascular reducido, lo que conduce a un mayor riesgo de muerte fetal. Para superar este problema, sólo se coagulan los vasos comunicantes entre los gemelos (coagulación selectiva), en la cual se deben identificar todas las anastomosis vasculares. (VIDEO síndrome de transfusión feto fetal)

A). Twin-twin transfusion medical animation Cincinnati fetal center, publicado por Cincinnati children's media lab. tomado de: https://www.YouTube.com/watch?v=JW-_L5aBQew.

B). Síndrome de transfusión gemelo a gemelo-coagulación láser de anastomosis placentarias, publicado por domingo ramos corpas. Tomado de: <https://www.YouTube.com/watch?v=RFQdRal4WhA>

Sin embargo, a veces es difícil observar todo el ecuador vascular, en el que se encuentran los vasos comunicantes, debido a su ubicación debajo del cuerpo del feto donante. Por lo tanto, la mayoría de los procedimientos se realizan como una combinación de coagulación selectiva y no selectiva (28).

Recientemente se ha introducido la "técnica de salomón" en la que una vez que todas las anastomosis están coaguladas, se aconseja que los puntos de coagulación estén conectados por una línea de un borde placentario a otro para la coagulación completa de todos los vasos pequeños que pueden haberse perdido, permitiendo que la placenta

monocorial sea dicorionizada mediante la coagulación de vasos placentarios y la superficie de la placenta (29).

La septostomía designa la perforación de la membrana que separa a los gemelos que puede ocurrir después de la terapia láser, causada por la perforación de la membrana colapsada del feto donante en el sitio de inserción del trocar, fotocoagulación láser a través de la membrana divisoria, o ruptura mecánica de la membrana durante la operación por la punta de fibra láser o la punta del trocar. La incidencia reportada de septostomía oscila entre 1,6 y 25,0% asociándose con mayores riesgos de parto prematuro, muerte fetal intrauterina, y lesión cerebral en el feto sobreviviente (25).

Uropatía obstructiva

La obstrucción del tracto urinario inferior en el feto afecta 2,2 por cada 10.000 nacimientos. Es una consecuencia de una serie de procesos patológicos, más comúnmente válvulas uretrales posteriores (64%) o atresia uretral. Es una condición de alta mortalidad y morbilidad asociada con disfunción renal progresiva y oligohidramnios, y por lo tanto hipoplasia pulmonar fetal. La detección precisa es posible a través de ultrasonido, pero a menudo se desconoce la patología subyacente. Las imágenes por resonancia magnética pueden utilizarse cada vez más junto con el ultrasonido en el diagnóstico y la evaluación de fetos con obstrucción del tracto urinario inferior. El análisis de orina fetal puede proporcionar mejoras en la determinación prenatal del pronóstico renal. En los fetos seleccionados adecuadamente, la intervención puede mejorar la supervivencia perinatal (30).

Se han propuesto intervenciones fetales para el tratamiento de la obstrucción grave del tracto urinario inferior (LUTO). La razón de ser en el tratamiento in útero para esos casos se basa en la posibilidad de aliviar la obstrucción, mejorar el volumen del líquido amniótico y prevenir el daño renal y vesical. Los candidatos a la intervención fetal deben seleccionarse rigurosamente sobre la base de la confirmación de LUTO grave (vejiga dilatada e hidronefrosis bilateral), oligohidramnios o anhidramnios y análisis de orina fetal "favorable" dependiendo de la edad gestacional (31). Sólo los fetos en los que se observe oligohidramnios con una función renal mantenida al menos parcialmente tengan menos de 30 semanas de gestación y no tengan anomalías asociadas podrían ser sometidos a la intervención prenatal.

Harrison describió el primer modelo experimental de válvulas de uretra posterior en corderos, Encontrando una disminución significativa del tamaño pulmonar en fetos no tratados prenatalmente, frente a los fetos controles (sin obstrucción urinaria artificialmente establecida) y frente a los fetos que sí fueron tratados mediante drenaje vesicoamniótico. No encontró diferencias significativas en cuanto a viabilidad de los fetos entre los tratados y los controles (32).

Los métodos para descomprimir el tracto urinario incluyen la colocación de una derivación vesicoamniótica percutánea o la fulguración fetoscópica de las válvulas de uretra posterior. (VIDEO derivación vesicoamniótica)

A). Bladder outlet obstruction interventions Cincinnati fetal center, publicado por Cincinnati children's media lab. Tomado de https://www.YouTube.com/watch?v=QmRPM_HjZVU.

Según la literatura, las tasas de supervivencia estimadas y las frecuencias de la función renal normal postnatal son aproximadamente del 40 y 50% después de la derivación vesicoamniótica y del 75 y 65% después de la cistoscopia fetal, respectivamente (31). En la actualidad, el medio más aceptado y utilizado para tratar la obstrucción de la salida de la vejiga es la inserción percutánea de un catéter doble J o un stent metálico que establezca una derivación vesicoamniótica. El problema más frecuente que se observa en esta modalidad es el desplazamiento del catéter que llega a ser, según las diferentes series, del 40% y que asocia la posibilidad de salida de orina hacia el peritoneo fetal, lo cual produce ascitis urinaria que necesita nuevos shunts abdominales.

La destrucción fetoscópica de las válvulas de uretra posterior mediante láser tiene la ventaja teórica de permitir que la vejiga siga desarrollándose bajo presiones fisiológicas y no descomprimida completamente. Es un procedimiento complejo asociado en ocasiones a lesiones uretrales (32).

USO DE ANESTÉSICOS Y TOCOLÍTICOS EN CIRUGÍA FETAL

Recientemente, ha habido creciente preocupación por los efectos perjudiciales de ciertos agentes anestésicos en el cerebro fetal en desarrollo. Los estudios preclínicos en modelos animales sugirieron la pérdida o muerte de las células cerebrales y la consiguiente función neurocognitiva deteriorada después de la exposición anestésica en neonatos y fetos de gestación tardía. Los estudios en humanos en esta área son limitados y actualmente no concluyentes. El 14 de diciembre de 2016, la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) emitió una advertencia sobre el deterioro del desarrollo cerebral en fetos después de la exposición a ciertos agentes anestésicos utilizados para la anestesia general, a saber, el isoflurano anestésico inhalatorio, el sevoflurano y el desflurano, y los agentes intravenosos propofol y midazolam, en el tercer trimestre de embarazo. Además, esta advertencia recomienda que los profesionales de la salud equilibren los beneficios de la anestesia adecuada en mujeres embarazadas contra riesgos potenciales, especialmente para procedimientos que pueden durar más de 3 horas. La anestesia neuro axial (anestesia epidural o espinal) se administra con mayor frecuencia para el parto por cesárea que la anestesia general. La corta duración de la exposición fetal a la anestesia general durante el parto por cesárea no se ha asociado con discapacidades

de aprendizaje. Sin embargo, el feto también puede estar expuesto a anestésicos intravenosos y por inhalación durante la cirugía fetal en el segundo y tercer trimestre; esta exposición suele ser más larga que la del parto por cesárea. Muy pocos estudios abordan el efecto de la exposición anestésica en el feto en el segundo trimestre cuando se realizan la mayoría de los procedimientos quirúrgicos fetales. Tampoco está claro cómo la plasticidad del cerebro fetal en esta etapa de desarrollo modulará las consecuencias de la exposición anestésica. Las estrategias que pueden eludir los posibles efectos neurológicos a largo plazo de la anestesia en el feto incluyen: (1) el uso de agentes no complicados (agonista del ácido nongamma-aminobutírico) para la sedación como opioides (remifentanil, fentanilo) o el alfa-2 agonista, dexmedetomidina, cuando sea apropiado; 2) minimizar la duración de la exposición a anestésicos inhaladores para procedimientos fetales, obstétricos y no obstétricos en la paciente embarazada, tanto como sea posible dentro de límites seguros; y (3) comenzar la cirugía con prontitud y limitar el intervalo entre la inducción de la anestesia y el tiempo de inicio de la cirugía ayudará a disminuir la exposición del feto a los agentes inhaladores. Mientras que la advertencia de la FDA se basó en la duración y la naturaleza repetitiva de la exposición en lugar de la concentración de agentes inhalatorios, los tocolíticos intravenosos pueden considerarse para uso intraoperatorio, para proporcionar relajación uterina para la cirugía fetal, en lugar de altas concentraciones de agentes anestésicos inhalatorios. Los profesionales deben considerar el tipo de anestesia que se administrará y los riesgos potenciales al programar a las pacientes embarazadas para la cirugía no obstétrica y fetal (28).

REFLEXIONES FINALES

Como última consideración, resulta de vital importancia que existan más centros en el futuro que aumenten el nivel de diagnóstico prenatal y de información adecuada que permita constituir una herramienta útil de trabajo para los miles de especialista en medicina materno fetal que, con grados variables de especialización, dediquen parte de su tiempo a la medicina fetal.

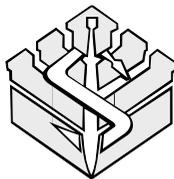
La cirugía fetal es una realidad terapéutica a nivel nacional e internacional. Es importante la familiarización con las afecciones susceptibles de tratamiento quirúrgico prenatal, así como el conocimiento de los centros capaces de practicarla para poder ofrecer la mejor atención a las pacientes.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Nyberg D, McGahan J, Pretorius D, Pilu G. Tratamiento quirúrgico de las malformaciones diagnosticadas prenatalmente. In Ecografía en malformaciones fetales. Madrid: MARBAN; 2008. p. 831-837.
2. Bianchi D, Crombleholme T, D'Alton M, Malone F. Intervención fetal. In Fetología.: AMOLCA; 2014. p. 46-67.

3. Winkler S, Harrison M, Messersmith P. Biomaterials in fetal surgery. *Biomater Sci*. 2019 agosto; 7(8): p. 3092-3109.
4. Sago H, Wada S. Fetal therapies as standard prenatal care in Japan. *Obstet Gynecol Sci*. 2020 marzo; 63(2): p. 108-116.
5. Bruner J, Paschall R. Cirugía fetal abierta. In Gratacos E, Gomez R, Romero R, Nicolaides K, Cabero L. *Medicina fetal*. Madrid: EDITORIAL MEDICA panamericana; 2007. p. 95-99.
6. Van de Velde M. Analgesia y anestesia maternofetales. In Gratacos E, Gomez R, Romero R, Nicolaides K, Cabero L. *Medicina fetal*. Madrid: EDITORIAL MEDICA panamericana; 2007. p. 101-106.
7. Deprest J, Lerut T, Vandenberghe K. Operative fetoscopy: new perspective in fetal therapy? *Prenat Diagn*. 1997 diciembre; 17(13): p. 1247-1260.
8. Deprest J, Jani J, Lewi L, Ochsenein N, Cannie M, Done E, et al. Fetoscopic surgery: encouraged by clinical experience and boosted by instrument innovation. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2006 diciembre; 11(6): p. 398-412.
9. Micheletti T, Eixarch E, Berdun S, Febas G, Mazza E, Borros S, et al. Ex-vivo mechanical sealing properties and toxicity of a bioadhesive patch as sealing system for fetal membrane iatrogenic defects. *Sci Rep*. 2020 octubre; 10(1).
10. Peiro J. Cirugía prenatal de la espina bifida. *Cir Pediatr*. 2019; 32(2): p. 53-62.
11. Joyeux L, Danzer E, Flake A, Deprest J. Fetal surgery for spina bifida aperta. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2018 noviembre; 103(6): p. 589-595.
12. Bianchi D, Crombleholme T, D'Alton M, Malone F. Mielomeningocele. In *Fetologia*. segunda ed. New York: AMOLCA; 2014. p. 151-165.
13. Otaiza F. Cirugía fetal del mielomeningocele. *Rev Med Clin Condes*. 2015; 26(4): p. 442-451.
14. Adzick S, Thom E, Spong C, Brock J, Burrows P, Johnson M, et al. A Randomized Trial of Prenatal versus Postnatal Repair of Myelomeningocele. *The New England Journal of Medicine*. 2011 marzo; 364(11): p. 993-1004.
15. Tulipan N, Wellons J, Tom E, Gupta N, Sutton L, Burrows P, et al. Prenatal surgery for myelomeningocele and the need for cerebrospinal fluid shunt placement. *J Neurosurg Pediatr*. 2015 diciembre; 16(6): p. 613-620.
16. Johnson M, Bennett K, Rand L, Burrows P, Thom E, Howell L, et al. The Management of Myelomeningocele Study: obstetrical outcomes and risk factors for obstetrical complications following prenatal surgery. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2016 diciembre; 215(6): p. 778.e1-9.
17. Dewan M, Wellons J. Fetal surgery for spina bifida. *J Neurosurg Pediatr*. 2019 agosto; 24(2): p. 105-114.
18. Grivell R, Andersen C, Dodd J. Prenatal interventions for congenital diaphragmatic hernia for improving outcomes. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 noviembre.
19. Jimenez J, Eixarch E, Dekoninck P, Bennini J, Devlieger R, Peralta C, et al. Balloon removal after fetoscopic endoluminal tracheal occlusion for congenital diaphragmatic hernia. *Am J Obstet Gynecol*. 2017 julio; 217(1): p. 78.
20. Kit J, Chan K. Prenatal surgery for congenital diaphragmatic hernia. *Asian J surg*. 2003 octubre; 26(4): p. 240-243.
21. Nyberg D, McGahan J, Pretorius D, Pilu G. Torax. In *Ecografía en Malformaciones Fetales*. Madrid: MARBAN LIBROS; 2008. p. 319-352.
22. Deprest J, Jani J, Gratacos E, Vandecruys H, Naulaers G, Delgado J, et al. Fetal intervention for congenital diaphragmatic hernia: the European experience. *Semin Perinatol*. 2005 abril; 29(2): p. 94-103.
23. Cruz R, Martinez M, Gamez A, Nieto B, Luna J, Juarez I, et al. Survival outcome in severe left-sided congenital diaphragmatic hernia with and without fetal endoscopic tracheal occlusion in a country with suboptimal neonatal management. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2020 agosto; 56(4): p. 516-521.
24. Kirby E, Keijzer R. Congenital diaphragmatic hernia: current management strategies from antenatal diagnosis to long-term follow-up. *Pediatr Surg Int*. 2020 abril; 36(4): p. 415-429.
25. Li W, Chao A, Chang S, Cheng P, Yang L, Chang Y. Effects and outcomes of septostomy in twin-to-twin transfusion syndrome after fetoscopic laser therapy. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2019 noviembre; 19(1).
26. Simpson L. Twin-twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol*. 2012 enero; 208(1): p. 3-18.
27. Glennon C, Shemer S, Palma R, Umstad M. The History of Treatment of Twin-to-Twin Transfusion Syndrome. *Twin Res Hum Genet*. 2016 junio; 19(3): p. 168-174.
28. Olutoye O, Wycke B, Belfort M, Olutoye O. Food and Drug Administration warning on anesthesia and brain development: implications for obstetric and fetal surgery. *Am J Obstet Gynecol*. 2018 enero; 218(1): p. 98-102.
29. Van Der Veecken L, Couck I, Van Der Merwe J, De Catte L, Devlieger R, Deprest J, et al. Laser for twin-to-twin transfusion syndrome: a guide for endoscopic surgeons. *Facts Views Vis Obgyn*. 2019 septiembre; 11(3): p. 197-205.
30. Lissauer D, Morris R, Kilby M. Fetal lower urinary tract obstruction. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2007 diciembre; 12(6): p. 464-470.
31. Ruano R. Fetal surgery for severe lower urinary tract obstruction. *Prenat Diagn*. 2011 julio; 31(7): p. 667-674.
32. Encinas J, Peiro J. Cirugía fetal (II). Malformaciones fetales susceptibles de recibir tratamiento quirúrgico prenatal. *An Pediatr Contin*. 2010 abril; 8(2): p. 92-97.
33. Sago H, Ishii K, Sugibayashi R, Ozawa K, Sumie M, Wada S. Fetoscopic laser photocoagulation for twin-twin transfusion syndrome. *J Obstet Gynaecol Res*. 2018 mayo; 44(5): p. 831-839.

Salus



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 ordinarios distribuidos gratuitamente y difundidos sin costo alguno para los usuarios vía internet en <http://servicio.bc.uc.edu.ve/fcs/index.htm> y <http://salus-online.fcs.uc.edu.ve/>. <https://ror.org/05sj7yp62>.

Salus se encuentra indizada en EMBASE, REVENCYT (Revistas Científicas de Ciencia y Tecnología, código RV5001) FUNDACITE Mérida, REDALYC (Red de Revistas Científicas de América Latina y el Caribe) <http://www.redalyc.org>; 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/buscador/ficRev.html?opcion=2&folio=10060> y en las bases de datos PERIÓDICA, DOAJ, Scientific Electronic Library Online (SciELO) <http://www2.scielo.org.ve>; Scopus <https://www.fecyt.es/es/recurso/scopus> y MIAR <http://miar.ub.edu/issn/1316-7138> 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

Comité Editorial *Salus*

Presidente del Consejo Superior

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

Editora

Marisol García de Yeguez
Facultad de Ciencias de la Salud.
Universidad de Carabobo. Venezuela.

Co-Editor

German González Mago
Facultad de Ciencias de la Salud.
Universidad de Carabobo. Venezuela.

Asesor Técnico

Milagros Del Valle Espinoza Z
Facultad de Ciencias de la Salud.
Universidad de Carabobo. Venezuela.

Miembros

Carlos Cesare Callegari Valdiserra
Universidad del Sur de la Florida.
Florida, Estados Unidos

Juan Ernesto Ludert
Centro de Investigación y de
Estudios Avanzados.
Instituto Politécnico Nacional. México

María Perterguer
Centro Nacional de Microbiología del
Instituto de Salud Carlos III. Facultad de
Farmacia Universidad Complutense
de Madrid, España.

Ángel Fernández
Berta Guevara
Carmen Amarilis Guerra Sánchez
Gabriela Romero
Harold Wilson Guevara Rivas
Luis Pérez
Yalitz Aular de González
Yasmín Rubio
Facultad de Ciencias de la Salud,
Universidad de Carabobo, Venezuela

Colaboradores

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

Correctores de redacción y estilo

Jeannette Silva
Ricardo Montoreano.

Árbitros

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

Asesores nacionales

Aldo Reigosa
Centro de Investigaciones Médicas
y Biotecnológicas de la Universidad
de Carabobo (CIMBUC). Facultad de
Ciencias de la Salud, Venezuela

Cruz Manuel Aguilar
Centro de Investigaciones en
Enfermedades Tropicales (CIET),
Facultad de Ciencias de la Salud,
Universidad de Carabobo, Venezuela

Esmeralda Vizzi
Laboratorio de Biología de Virus,
Instituto Venezolano de Investigaciones
Científicas, Venezuela

Julio González
Laboratorio de Investigación del
Postgrado Escuela de Bioanálisis (LIPEB),
Dpto. Clínico de Bioanálisis.

Escuela de Bioanálisis. Facultad de
Ciencias de la Salud, Universidad de
Carabobo, Venezuela

Manuel Velasco
Unidad de Farmacología Clínica,
Escuela Medicina José María Vargas,
Universidad Central de Venezuela,
Venezuela

Nelina Ruiz-Fernández
Departamento de Morfofisiopatología,
Escuela de Bioanálisis,
Facultad de Ciencias de la Salud,
Universidad de Carabobo, Venezuela

Asesores internacionales

Antonio Eblen
Laboratorio de Neurofisiología
Traslacional, Facultad de Medicina
Universidad Diego Portales,
Santiago, Chile

Diamea Carías
Universidad del Desarrollo, Chile.
Universidad Simón Bolívar, Venezuela
Lucianna Vaccaro Muñoz
Unidad de Parasitología e Inmunología.
Facultad de Farmacia.

Universidad San Pablo CEU, España
María del Pilar Navarro
Universidad Científica del Sur, Perú
Michael Parkhouse

Infections & Immunity Group,
Instituto Gulbenkian de Ciencia, Portugal
Nelson Orta Sibú

Profesor Visitante Hospital General
Universitario Asesor de publicaciones
médicas, Dpto. de Pediatría, Hospital de
Gandia. Valencia. España

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.

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

DERECHOS DE PUBLICACIÓN PARA LOS AUTORES

Salus se compromete a:

- a) Difundir de manera transparente los trabajos y materiales que forman parte de la revista, para su consulta por parte de la comunidad científica, a través de su página electrónica.
- b) No adjudicarse derechos de comercialización de los contenidos y materiales, ni de sus logos, marcas y nombres registrados, por lo que tampoco está obligado a pagar regalía por la publicación de los mismos.
- c) Solicitar a los autores la firma de una carta de originalidad.
- d) Respetar los derechos morales de autor, y en consecuencia mantener la integridad de la información salvaguardándola de mutilaciones o modificaciones diferentes a las necesarias para la publicación electrónica, que generen inexactitudes o que vulneren la imagen de la revista o del autor.
- e) Ofrecer una interfaz específica en donde podrá realizar consultas en acceso abierto de estadísticas e indicadores bibliométricos.
- f) Ofrecer a los usuarios del portal, en todos los casos, acceso a información completa, así como los hipervínculos a la página principal de la misma, a sus instituciones, a sus instrucciones para autores y a su correo de contacto.
- g) Respetar la decisión de la revista de brindar sus contenidos a cualquier otra hemeroteca, sitio web, sistema de indización.
- h) Entregar contenidos que respeten los derechos de autor, y por lo tanto poseen las licencias necesarias para su distribución a través de medios impresos y electrónicos.

h) Informar vía correo electrónico y a través de las redes sociales de la aparición de cada nuevo ejemplar, así como de cualquier cambio en la información básica, tales como: cambios en los comités, hipervínculos entre otros.

COSTOS DE RECEPCIÓN Y PROCESAMIENTO DE LOS ARTÍCULOS

La recepción, procesamiento y publicación de los artículos en *Salus* no generan costo alguno a los autores ni a las instituciones que representan. Son incorporados al proceso de arbitraje entre miembros del personal docente y expertos de la misma institución y otras universidades e instituciones nacionales e internacionales, colaboradores ad-honorem. La diagramación, diseño, publicación y webmaster es ejecutada a través del Centro de Tecnología, Información, Comunicación y Educación Asistida (CETICEA) de la Facultad de Ciencias de la Salud, de la Universidad de Carabobo.

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 sugerencias 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*.
3. Carta de originalidad.

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. Elaborar el trabajo en Word para Windows, con 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 tipo Arial, tamaño 12 e interlineado doble (excepto el Resumen y las Referencias, que van a interlineado sencillo). El texto se realizará sin sangría, justificado, 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. Se manejan dos opciones para el envío de los manuscritos: Enviar un (1) ejemplar impreso en hojas tamaño carta acompañada de la versión electrónica grabada en CD o el envío del ejemplar del trabajo vía correo electrónico a la dirección: salus@uc.edu.ve. Deben contener la información de los autores y los sitios de adscripción, además del título original debe traer identificado un 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 tituliillo, resumen/palabras clave en español, título en inglés, resumen (abstract) / palabras clave (key words) en inglés, si el autor no está capacitado en el idioma inglés es importante que consulte a un especialista en lengua inglesa; introducción, materiales y métodos, resultados, discusión (resultados y discusión van por separados, es decir, en secciones apartes 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 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 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. La revista no acepta "fuente de información" cuando se refiere a resultados presentados en el mismo artículo; sólo si proviene de otro material.

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

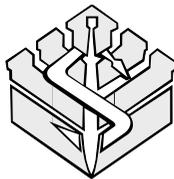
Los manuscritos son recibidos y publicados gratuitamente y deben ser enviados vía internet, a través de la dirección: salus@uc.edu.ve y entregados en la Dirección-Editorial de la Revista *Salus*: Universidad de Carabobo, Facultad de Ciencias de la Salud, Área Básica de Medicina, Dirección de Investigación y Producción Intelectual, Oficina de Salus. (Lateral a 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 el(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. Excepcionalmente, se pudiera solicitar al autor sugiera por lo menos tres potenciales árbitros en aquellos casos en los cuales el área temática tenga limitación en el número de expertos. 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* se publica en versión electrónica, en: <http://servicio.bc.uc.edu.ve/fcs/index.htm> o <http://salus-online.fcs.uc.edu.ve>

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(los) 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.



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, REDALYC (Network of Scientific Journals from Latin America and the Caribbean) <http://www.redalyc.org>; Scopus <http://www.americalatina.elsevier.com/corporate/es/scopus.php>; it 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 data base DOAJ, Scientific Electronic Library Online (SciELO) databases, Scopus <https://www.fecyt.es/es/recurso/scopus> y MIAR <http://miar.ub.edu/issn/1316-7138> 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

Editorial Board *Salus*

Dean - President of the Higher Council

José Corado
Faculty of Health Sciences of the
University of Carabobo, Venezuela.

Editor

Marisol García de Yeguez
Faculty of Health Sciences of the
University of Carabobo, Venezuela.

Co-Editor

German González Mago
Faculty of Health Sciences of the
University of Carabobo, Venezuela.

Technical Advisor

Milagros Del Valle Espinoza Z
Faculty of Health Sciences of the
University of Carabobo, Venezuela.

Members

Carlos Cesare Callegari Valdiserra
University of South Florida.
Florida, United States

Juan Ernesto Ludert
Centro de Investigación y de
Estudios Avanzados.
Instituto Politécnico Nacional. México

María Perterguer
National Center for Microbiology of the
Health Institute "Carlos III". Pharmacy
Faculty. Complutense University
Madrid, España.

Ángel Fernández
Berta Guevara
Carmen Amarilis Guerra Sánchez
Gabriela Romero

Harold Wilson Guevara Rivas
Luis Pérez
Yalitza Aular de González
Yasmin Rubio
Faculty of Health Sciences of the
University of Carabobo, Venezuela.

Collaborators

Jeannette Silva (Languages Dep).
Mayra Rebolledo (Webmaster).

Style and Writing Editors

Jeannette Silva
Ricardo Montoreano.

Reviewers

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

National advisers

Aldo Reigosa
CIMBUC.
Faculty of Health Sciences of the
University of Carabobo, Venezuela.

Cruz Manuel Aguilar
CIET
Faculty of Health Sciences of the
University of Carabobo, Venezuela.

Esmeralda Vizzi
IVIC, Venezuela

Julio González
LIPEB

Clinical department of Bioanalysis.
Faculty of Health Sciences of the
University of Carabobo, Venezuela.

Manuel Velasco
Clinical pharmacology unit,
Medicine School "José María Vargas",
Central University of Venezuela.
Venezuela

Nelina Ruiz-Fernández
Dep Morfopsiopatología,
School of Bioanalysis. Faculty of Health
Sciences of the University of Carabobo,
Venezuela.

International advisers

Antonio Eblen
Translational Neurophysiology Laboratory,
Faculty of Medicine
Diego Portales University,
Santiago, Chile

Diamele Carías
UDD, Chile.
Simón Bolívar University, Venezuela

Lucianna Vaccaro Muñoz
Parasitology and Immunology Unit.
Pharmacy faculty.
San Pablo University CEU, España

María del Pilar Navarro
UCSUR, Perú

Michael Parkhouse
Infections & Immunity Group,
Gulbenkian science institute, Portugal

Nelson Orta Sibú
Visiting Professor,
General University Hospital.
Medical Publications Advisor, Pediatric
department, Gandia Hospital.
Valencia. España.

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.

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

RIGHTS OF PUBLICATION FOR AUTHORS

Salus is committed to:

Spreading with transparency all papers and materials published in the journal, for consultation by the scientific community through its online page.

Not claiming commercialization rights of contents, materials, logos, trademarks and registered names, and therefore it has no obligation to pay copyright for publications.

Asking authors to sign an originality statement letter.

Being respectful of moral rights of authors, and consequently maintaining the integrity of the information safeguarding it from mutilations or modifications other than the necessary ones required for electronic publication, which may generate inaccuracies that may damage the image of the journal or the author.

Providing a specific interface for open-access consulting of statistics and bibliometric indicators.

Providing portal users, in all cases, access to thorough information, as well as hyperlinks to its home page, its institutions, instructions to authors, and contact mail.

Supporting the journal's policy of sharing its contents with any other periodicals library, website, or indexing system.

Delivering contents which are respectful of copyrights, and that, consequently, hold the required licenses for distribution through printed and electronic media.

Informing via electronic mail and through social networks the publication of each new issue, as well as any other change in basic information such as: changes in the committees, hyperlinks, and the like.

RECEPTION AND PROCESSING COSTS OF PAPERS

Reception, processing and publication of papers in *Salus* do not cause any costs either to the authors, or to the institutions it represents. Arbitration is done by faculty members and by subject experts from the same institution or from other national and international universities and institutions, as ad-honorem collaborators. Diagraming, design, publication and webmaster is taken care of free of charge by the Center of Technology, Information, Communication and Assisted Education (CETICEA) at the Faculty of Health Sciences of the University of Carabobo.

INSTRUCTIONS TO THE AUTHORS

Manuscripts must be written in a clear, concise language, in Word format, and with the exact specialized language of the field. For the sake of style, format, quality, clarity and uniformity of the information contained in the manuscripts, it is recommended to adhere to 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.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 style specifications of *Salus*, that conform to the above-mentioned uniformity criteria. 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 to *Salus* :

Manuscripts submitted for evaluation and 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.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 Parasitología, 1999. Acapulco, México. p 21.

Main page of a web site: Only when coming from a government agency or a renowned 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), Naguanagua. 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.

Salus is published in electronic version, 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.

Indizaciones de *Salus*



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.

Indizaciones de *Salus*



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.	
CONSTANCIA DE ORIGINALIDAD	
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)	

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)

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.)

CONSTANCIA DE ORIGINALIDAD

Ciudadanos

Director Editor y demás Miembros del Comité Editorial

Revista Salus

Presente.-

Por medio de la presente certifico y doy fe a Ud. (s) que el manuscrito del trabajo titulado: "....."
"
” es de mi (nuestra) completa autoría, no ha sido publicado, no es duplicado ni redundante, ni ha sido sometido a arbitraje para su publicación por ningún medio de difusión nacional e internacional, los datos son originales y verídicos, en tanto, el autor y los coautores ceden los derechos de autor a la revista *Salus*, así mismo declaro 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, y sus referencias son directamente relacionadas con el trabajo y que el orden de crédito es el que figura en el original adjunto.

Nombre	Firma

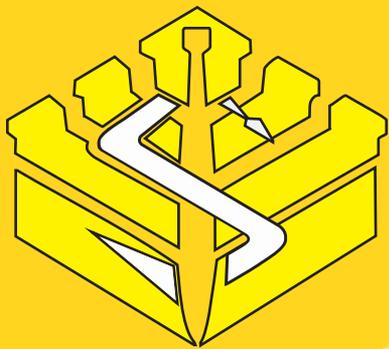
Atentamente,

.....

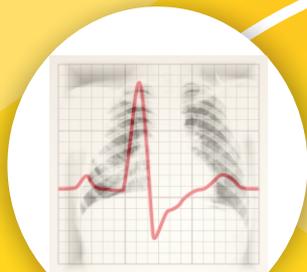
Firma

.....

Fecha de consignación



Facultad de Ciencias de la Salud



**Escuela de
Ciencias Biomédicas**



**Escuela de
Salud Pública y
Desarrollo Social**



**Escuela de
Enfermería**



**Escuela de
Medicina**



**Escuela de
Bioanálisis**