

Facultad de Ciencias de la Salud



Escuela de  
Salud Pública y  
Desarrollo Social



Escuela de  
Enfermería



Escuela de  
Ciencias Biomédicas



Escuela de  
Medicina



Escuela de  
Bioanálisis



Universidad  
de Carabobo

# Salus



Facultad de Ciencias de la Salud

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

VOLUMEN 20 - N° 3  
SEPTIEMBRE/DICIEMBRE 2016

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

## EDITORIAL

La educación actual en nuestro país

## TÓPICOS DE ACTUALIDAD

La Comunicación

## ARTÍCULOS

Composición corporal y riesgo de trastorno de conducta alimentaria en atletas de gimnasia rítmica del Estado Carabobo.

Efecto del montelukast sobre la concentración de mediadores inflamatorios en el modelo de artritis gotosa murida.

Rabdomiólisis e injuria renal aguda en adolescente con Síndrome Nefrótico en debut.

Evaluación geriátrica integral: propuesta de un modelo de autonotificación del estado de salud.

Evaluación de la terapia empírica antifúngica en pacientes con riesgo para candidemia en la unidad de cuidados intensivos.

Nuevo método de evaluación del efecto antiparasitario en modelos *in vitro* e *in vivo*, a través de la visualización de *Trypanosomacruzi*-GFP.

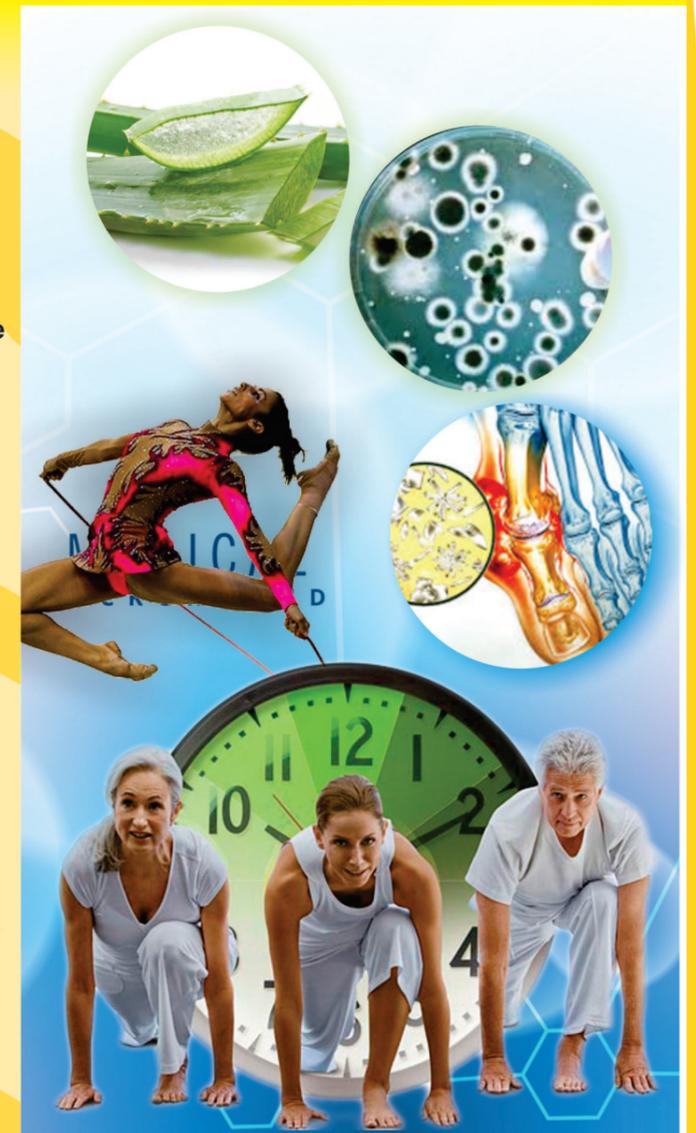
Evaluación *in vitro* de dos extractos de *Aloe vera* en bacterias patógenas.

Política general de la revista e instrucciones para los autores

Normas para los árbitros

Índice acumulado año 2016

Lista de árbitros año 2016



VOLUMEN 20 - N° 3 - SEPTIEMBRE/DICIEMBRE 2016

REVISTA DE LA FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD - UC

Salus

[www.facebook.com/RevistaSalus](http://www.facebook.com/RevistaSalus)

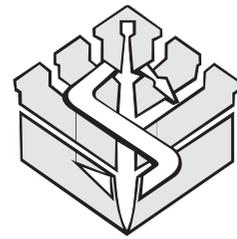
@RevistaSalus



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



**Presidente del Consejo Superior**  
José Corado

**Editora**  
Marisol García de Yegüez [yeguezgarcia@gmail.com](mailto:yeguezgarcia@gmail.com)

**Co-Editor**  
Germán González [gonzalezmago@gmail.com](mailto:gonzalezmago@gmail.com)

**Asesor Técnico**  
Milagros Espinoza [eszami@hotmail.com](mailto:eszami@hotmail.com)

**Miembros**  
Amarilis Guerra [amarilisguerra1@yahoo.com](mailto:amarilisguerra1@yahoo.com)  
Harold Guevara [hguevararivas@gmail.com](mailto:hguevararivas@gmail.com)  
Yalitz Aular [yaularz@gmail.com](mailto:yaularz@gmail.com)  
Belén Salinas [bsalinasdereigosa7@gmail.com](mailto:bsalinasdereigosa7@gmail.com)  
Aldo Reigosa [areigosa@uc.edu.ve](mailto:areigosa@uc.edu.ve)

**Salus Online**  
Ricardo Montoreano [rmontoreano@gmail.com](mailto:rmontoreano@gmail.com)

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

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

**Correctores de Redacción y Estilo**  
Jeannette Silva  
Sioly Mora de Orta  
Luis Díaz

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

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

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

La periodicidad anual de *Salus* comprende tres números ordinarios. Su difusión a través de las plataformas de acceso público.

Imagen de Portada:  
*Collage alegórico.*

Diseño de Portada:  
Víctor Herrera.

## Contenido

### EDITORIAL

#### La educación actual en nuestro país

Marisol García de Yegüez ..... 3

### TÓPICOS DE ACTUALIDAD

#### La Comunicación

Fedor Simón José Gómez..... 5

### ARTÍCULOS

#### Composición corporal y riesgo de trastorno de conducta alimentaria en atletas de gimnasia rítmica del Estado Carabobo.

Viviana Palacios de Espig, Armando Sánchez Jaeger..... 7

#### Efecto del montelukast sobre la concentración de mediadores inflamatorios en el modelo de artritis gotosa murida.

Loida Ponce, Mariangélica Bermúdez, Jorgelin Miranda, Julie Verzura, Robert Tovar, José Corado..... 12

#### Rabdomiólisis e injuria renal aguda en adolescente con Síndrome Nefrótico en debut.

Maryelin Duno, Nubia Rivera, Angie Rodríguez, Ruth Salas ... 18

#### Evaluación geriátrica integral: propuesta de un modelo de automatización del estado de salud.

Salvador Buccella, Riccardo Brandi ..... 22

#### Evaluación de la terapia empírica antifúngica en pacientes con riesgo para candidemia en la unidad de cuidados intensivos.

Aldoaneth Victoria Leiva Hernández, Adilen Vargas, Carla Elizabeth Lozada Sánchez..... 29

#### Nuevo método de evaluación del efecto antiparasitario en modelos *in vitro* e *in vivo*, a través de la visualización de *Trypanosomacruzi*-GFP.

Samuel Alfonso, Jorge Núñez, Melisa Gualdrón, Juan Luis Concepción, Yael García, Xenón Serrano..... 35

#### Evaluación *in vitro* de dos extractos de *Aloe vera* en bacterias patógenas.

Alarcón María, Fraile Silvia, Michelangeli Fabián, Contreras Mónica, Fernández Rafael ..... 41

#### Política general de la revista e instrucciones para los autores

..... 47

#### Normas para los árbitros

..... 55

#### Índice acumulado año 2016

..... 57

#### Lista de Árbitros 2016

..... 58

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

..... 59

#### Dirección:

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

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

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

E-mail: [salus@uc.edu.ve](mailto:salus@uc.edu.ve)

twitter @RevistaSalus

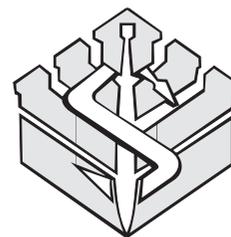
Facebook: [www.facebook.com/RevistaSalusFCS](http://www.facebook.com/RevistaSalusFCS)

#### Diagramación y diseño:

Mayra Rebolledo [mrebolle@uc.edu.ve](mailto:mrebolle@uc.edu.ve)

Víctor Herrera [victor29\\_herrera@hotmail.com](mailto:victor29_herrera@hotmail.com)

CETICEA-FCS-UC



#### Superior Council

José Corado

#### Editor

Marisol García de Yegüez [yeguezgarcia@gmail.com](mailto:yeguezgarcia@gmail.com)

#### Co-Editor

Germán González [gonzalezmago@gmail.com](mailto:gonzalezmago@gmail.com)

#### Technical Advisor

Milagros Espinoza [eszami@hotmail.com](mailto:eszami@hotmail.com)

#### Members

Amarilis Guerra [amarilisguerra1@yahoo.com](mailto:amarilisguerra1@yahoo.com)

Harold Guevara [hguevararivas@gmail.com](mailto:hguevararivas@gmail.com)

Yalitza Aular [yaularz@gmail.com](mailto:yaularz@gmail.com)

Belén Salinas [bsalinasdereigosa7@gmail.com](mailto:bsalinasdereigosa7@gmail.com)

Aldo Reigosa [areigosa@uc.edu.ve](mailto:areigosa@uc.edu.ve)

#### Salus Online

Ricardo Montoreano [rmontoreano@gmail.com](mailto:rmontoreano@gmail.com)

#### Advisors

Mercedes Márquez - Cruz M Aguilar - Wolfan Araque

María Jordán de Pelayo - Gladys Febres de Salas

Ricardo Montoreano - Julio González - Juan Ludert

Guillermo Wittembury - Michael Parkhouse

César Pérez Maldonado

#### Collaborators

Jeannette Silva (UC Languages Department)

Mayra Rebolledo (Webmaster)

#### Style and Writing Editors

Jeannette Silva

Sioly Mora de Mota

Luis Díaz

#### Reviewers

Faculty and research member of the Carabobo University.

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

*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 DOAJ, Scientific Electronic Library Online (SciELO) databases, and 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.

Cover image:

*Alegre collage.*

Cover design:

*Víctor Herrera.*

## Table of Contents

### EDITORIAL

#### The current education in our country

Marisol García de Yegüez .....3

### CURRENT TOPICS

#### The Communication

Fedor Simón José Gómez.....5

### ARTICLES

#### Body composition and eating disorder risk in rhythmic gymnastics athletes in the state of Carabobo.

Viviana Palacios de Espig, Armando Sánchez Jaeger..... 7

#### Effect of montelukast on the concentration of inflammatory mediators in the murine gouty arthritis model.

Loida Ponce, Mariangélica Bermúdez, Jorgelin Miranda, Julie Verzura, Robert Tovar, José Corado..... 12

#### Rhabdomyolysis and acute renal injury in adolescents with Nephrotic Syndrome in debut.

Maryelin Duno, Nubia Rivera, Angie Rodríguez, Ruth Salas ...18

#### Comprehensive geriatric assessment: proposal of a model for self health status notification.

Salvador Buccella, Riccardo Brandi .....22

#### Evaluation of antifungal empirical therapy in patients with candidemia risk in the intensive care unit.

Aldoaneth Victoria Leiva Hernández, Adilen Vargas, Carla Elizabeth Lozada Sánchez .....29

#### New method of evaluation of the antiparasitic effect models in vitro and in vivo, through the viewing of *Trypanosoma cruzi*-GFP.

Samuel Alfonso, Jorge Núñez, Melisa Gualdrón, Juan Luis Concepción, Yael García, Xenón Serrano.....35

#### In vitro evaluation of two extracts of *Aloe vera* in pathogenic bacteria.

Alarcón María, Fraile Silvia, Michelangeli Fabián, Contreras Mónica, Fernández Rafael .....41

#### General policies and instructions to authors..... 51

#### Guidelines for reviewers.....56

#### Cummulated index 2016 ..... 57

#### *Salus*'s reviewers 2016 .....58

#### Address:

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

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

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

E-mail: [salus@uc.edu.ve](mailto:salus@uc.edu.ve)

Twitter: @RevistaSalus

Facebook: [www.facebook.com/RevistaSalusFCS](http://www.facebook.com/RevistaSalusFCS)

#### Design:

Mayra Rebolledo [mrebolle@uc.edu.ve](mailto:mrebolle@uc.edu.ve)

Víctor Herrera [victor29\\_herrera@hotmail.com](mailto:victor29_herrera@hotmail.com)

CETICEA-FCS-UC

## La educación actual en nuestro país

The current education in our country

Desde la guerra de independencia Venezuela ha intentado establecerse como una república organizada, moderna y democrática en lo político, económico, territorial, social, cultural y moral. Esto, en el tiempo, no ha sido posible. Como resultado de tantos intentos hemos logrado una república marcadamente presidencialista, con vulnerabilidad en su democracia e independencia de los poderes del Estado. Para el país, en su totalidad, son debilidades que han impedido obtener un rol preponderante y eficiente que lo beneficie.

Las diferentes versiones de la constitución de la república jamás han llegado a ser escritas con profundidad, honestidad y claridad absolutas, que garanticen los derechos y deberes de todos los venezolanos por igual. Las leyes que rigen la actividad política jamás han sido lo suficientemente claras y eficientes como para lograr una mayor calidad y moralidad en el ejercicio de esta actividad tan vital para los países democráticos.

Según el filósofo alemán Robert Spaemann, “los valores no son algo por lo que optamos, sino algo previo, que se convierte en criterio de todo lo que hacemos”. En su opinión, la sociedad ha llegado a un momento en el que el discurso sobre los valores se ha vuelto “ambiguo, trivial y peligroso a la vez, ya no se respeta ninguna convicción sólida”.

En una sociedad en la que la diversidad es característica predominante, en el concepto del “pluralismo” existe un contingente irrenunciable de aspectos comunes, un repertorio de asociaciones vinculado a conceptos públicamente importantes. La sociedad que se ha construido busca una esfera pública que sea neutral, pero todo queda en manos del Estado y cualquier iniciativa social es poco menos que una utopía.

“La felicidad a la que todo hombre aspira no consiste en la acumulación de riqueza sino en la libertad civil”, afirmó Llano, catedrático de la Universidad de Navarra y planteó que se trata de cambiar de mentalidad. “Parece que la sociedad tiene que limitarse a ayudar al Estado a salir adelante, pero no es la sociedad quien tiene que ayudar al Estado sino que es el Estado quien está al servicio de la sociedad”.

Los procesos económicos que vienen afectando a Venezuela y en donde hay muchas fluctuaciones erráticas en nuestra economía, así como la inestabilidad política, la corrupción a todos los niveles y la no eficiente administración de los recursos económicos por parte

del Estado, han traído como consecuencia un marcado deterioro en las condiciones de vida, en general, del ciudadano venezolano.

Existen marcadas desigualdades económicas y sociales. Aproximadamente el 80% de la población vive en pobreza, situación que según estamos viendo irá incrementándose paulatinamente. Independientemente del método que se utilice para calcular los ingresos reales del trabajador venezolano, la realidad es que continúa habiendo un deterioro progresivo del salario que se acompaña de una fuerte reducción del poder adquisitivo.

Si caracterizáramos a la educación en Venezuela, podríamos decir que los programas educativos de primaria y secundaria requieren mayores revisiones para lograr una verdadera formación integral del individuo, adaptada a la realidad del país y de este mundo globalizado. Así pues, hay una masificación estudiantil, pero se ha descuidado su calidad. Todavía es reducido el número de muchachos que ingresan en éstas etapas de la educación y puedan lograr su culminación en cada una de las etapas. Es reducida, debido, casi siempre, a su precaria situación económica y el desordenado mundo familiar en el que viven. Por ello contamos con la triste realidad de niños y adolescentes, y hasta adultos, que pasaron por esas carencias afectivas, económicas y morales que, hoy en día, son convictos, drogadictos, alcohólicos, relegados sociales y marginales que deambulan por las calles y son un peligro permanente para la sociedad venezolana.

En lo que respeta a los docentes, sobre todo a nivel básico y, fundamentalmente, a nivel rural ó extraurbano, existe un porcentaje significativo de educadores que no están capacitados para la función que ejercen y que, aunado a las deficiencias remunerativas que los desmotivan, lo obligan a recurrir a otros trabajos de forma paralela para poder cubrir sus necesidades.

La universidad venezolana, autónoma y estatal, así como las universidades experimentales y politécnicas y los institutos y colegios universitarios del Estado, enfrentan situaciones de ingobernabilidad institucional: falta de presupuesto, pocos subsidios para las becas, una falsa democratización del acceso a la universidad, un deterioro de las plantas físicas, un bajo rendimiento en el desempeño del profesorado, un deterioro en la calidad y pertinencia del egresado, del desarrollo de la investigación y una baja efectividad de la extensión universitaria y de la eficiencia administrativa.

Así pues, las universidades y colegios e institutos universitarios privados se han ido adicionando en los últimos 50 años, tratando de dar un valor agregado a la educación universitaria y, efectivamente, han contribuido a mejorar los índices de preparación de los egresados universitarios. Sin embargo, al igual que los egresados de las instituciones de educación universitaria pública, a partir de 1995, fueron en parte, a trabajar y desarrollarse fuera de Venezuela porque el mercado profesional y especializado se fue achicando paulatinamente hasta hoy. Esto produjo y seguirá produciendo, a menos que cambien las políticas públicas, una fuga permanente de "cerebros y gente capacitada". Igualmente, ha ocurrido con docentes que se han ido del país o han cambiado de actividad debido al rezago de los sueldos y salarios porque es un campo en el que todavía existe un mala remuneración, notándose, en los últimos años, una baja calidad de preparación generalizada en diversos profesionales poco competitivos para los actuales mercados internacionales.

Por ende, tanto en las instituciones de educación universitaria pública y privada, casi son inexistentes los programas de investigación y desarrollo y que, de existir, se quedan en papel muerto. Los resultados de esas investigaciones en la gran mayoría de los casos se pierden aunque ellos sería una contribución para las empresas venezolanas o extranjeras. Sería aportes científicos y tecnológicos que ahorrarían divisas al país y nos reconduciría al camino del crecimiento y desarrollo nacional.

La construcción democrática requiere de la participación de distintos actores políticos y sociales que intercambien valores, procesos e ideas en el seno de la sociedad civil venezolana.

**Marisol García de Yegüez**

Editor-Jefe Revista Salus  
mgarcia2@uc.edu.ve



# Salus online



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

INICIO    INDICE    AUTORIDADES    ENLACES DE INTERES    CONTACTOS

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

*Salus* es el órgano oficial de divulgación científica de la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad de Carabobo. Está destinada a la publicación de trabajos de investigación que realicen los miembros de la comunidad universitaria y de otras Instituciones de Educación Superior, Nacionales, e Internacionales.

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

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

**Coordinador**  
**Ricardo Montoreano**

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





© 2003 - 2007 Ricardo Paternina  
© 2008 Salus OnLine :: Derechos Reservados/All Rights Reserved

*El lenguaje es la herramienta que posibilita al hombre realizar o expresar sus ideas, pensamientos, sentimientos y que se materializa a través de signos verbales produciendo la comunicación.*

*El lenguaje y la comunicación están muy relacionados entre sí, donde el lenguaje aplica los signos y la comunicación se vale de diferentes elementos donde se configura los signos lingüísticos.*

*Para que se configure la comunicación este debe de ir dentro de un contexto adecuado en donde el lenguaje se aplique como un mensaje claro.*

*Otro aspecto que puede resultar en la falla de la comunicación es con respecto al contexto.*

*El contexto es un elemento de la comunicación que básicamente consiste en el espacio donde se producirá la comunicación. Éste puede verse afectado por diversos elementos externos como el ruido que distorsiona la calidad del mensaje. No podrá ser recibida adecuadamente para efectos de una buena comunicación.*

*El lenguaje y la comunicación se interrelacionan produciendo un fenómeno complejo de diversos elementos.*

*Su éxito o fracaso dependerá no del azar o de la casualidad, sino del menor o mayor control que poseamos respecto de la comunicación*

*En esta edición Salus ha seleccionado para el Tópico de Actualidad al investigador novel Fedor Simón José Gómez, de la Unidad de Perinatología de la Universidad de Carabobo (UPUC)*

*Comité Editorial Salus*

## La Comunicación

Desde tiempos remotos, el hombre ha desarrollado habilidades inimaginables pero reales que han hecho de éste un ser interesante y valioso dentro de un mundo que se ha convertido en la caja de hechos relevantes que perjudican y benefician al mismo ser.

Desde un hombre que baja de los árboles y camina solo con sus piernas hasta otro que tiene la habilidad de crear el fuego, (los llamados "Homo") han ido construyendo las bases exactas para ir incluyéndose dentro de una sociedad.

Podrá llegar al punto de incorporar dentro de sus virtudes la facilidad de la lengua y el lenguaje para posteriormente, ir empleando en lo que ahora se le conoce como comunicación.

Los seres humanos vivimos en el lenguaje como peces en el agua, muchas veces pasa en transparencia y no somos conscientes de él. A través de la palabra pensamos, nos comunicamos, reflexionamos, nos expresamos, opinamos. Es a través de las conversaciones que nos relacionamos con el otro, constituimos equipos, organizaciones, sociedades, proyectos. Según sea nuestra calidad de conversación con alguien es la calidad de relación que tenemos con esa persona (y viceversa). Es a través de conversaciones que coordinamos acciones (comunicación significa, también, acción en común). Aprender a comunicarnos, a escuchar al otro, a diseñar conversaciones y es una competencia cada vez más necesaria, tanto a nivel personal como profesional y empresarial.

El lenguaje, aparte de ser un mecanismo de comunicación básico para la socialización, es también un medio usado para expresar o comunicar un contenido relacionado con el pensamiento; el pensar y el hablar forman parte de una unidad inseparable: no se puede considerar como una simple manera de comunicación sino como un método importante para el desarrollo y visión que tiene el hablante hacia el mundo.

La comunicación es un tema tan antiguo como el hombre y tan importante como él. Muchos problemas y conflictos se resolverían democráticamente si la comunicación entre los seres humanos partiera de escuchar con respeto y tolerancia, posibilitando la expresión honesta y clara de los mutuos intereses y sentimientos.

En toda comunicación está presente una serie de elementos sin los cuales no se llevaría a cabo este proceso tan complejo. No basta sólo con hablar, es necesario ir más allá, romper la barrera de lo superficial. No se trata solamente de transmitir información, sino de expresar ideas, opiniones, sentimientos, emociones, tanto de un lado (emisor), como del otro (receptor). Para que se logre la comunicación entre dos personas, se tiene que dar un intercambio mutuo.

Cabe destacar que la comunicación es un proceso inherente a la relación humana. Por lo que se puede decir que en los últimos años se ha hablado mucho de la comunicación y ha sido un tema muy trillado. Sin embargo, a pesar que ha sido

un tema trabajado y que nadie duda de su importancia, pocos se comunican en su vida diaria de manera democrática y humana.

Las conversaciones que se mantienen con las personas son las que determinan las relaciones. Lo que se habla y escucha, como lo que se dice el mismo individuo, determina el mundo de acciones que es posible para todos. Por ello el desarrollo de las competencias conversacionales puede llevar a los individuos a una mayor efectividad y bienestar en su vida.

Es importante tomar en cuenta que en el proceso de la comunicación la escucha activa ocupa un lugar primordial. Sin duda, para poder dar una respuesta asertiva es indispensable escuchar al interlocutor. Saber conversar es sinónimo de saber escuchar.

Lo anteriormente dicho es lo que se conoce como comunicación asertiva: Es decir, tomar en consideración el punto de vista ajeno; respetar su parecer aun cuando sea distinto; manifestar opiniones sin temor a la diferencia de criterios; responder con serenidad y sencillez ante las diferentes situaciones que se presenten. Su esencia radica en la habilidad para intercambiar mensajes, haciéndolo de forma honesta, respetuosa, directa y oportuna.

Se puede evidenciar que la comunicación interpersonal constituye uno de los pilares fundamentales de la existencia humana. Una dimensión a través de la cual se reafirma la condición de seres humanos. La persona capaz de mantener una comunicación interpersonal asertiva, contribuye al bienestar y calidad de vida de sí misma y de los demás.

En este sentido, la condición del ser social hace a los sujetos partícipes de las relaciones interpersonales y de la comunicación desde el momento mismo de su nacimiento. La supervivencia y el desarrollo del individuo van a estar ineludiblemente vinculados a estas relaciones sociales y comunicativas. Para poder lograr el máximo desarrollo de la personalidad, y por ende, del ser social, es necesario entablar una comunicación asertiva, que no se ubique en los extremos de la pasividad o la agresividad como muchas veces se puede apreciar.

En el constante desarrollo de nuestra vida es necesario saber transmitir nuestro criterio y punto de vista de manera clara, y concisa, permitiendo el libre albedrío de expresar nuestra manera de pensar y hasta de sentir. La comunicación es la mejor arma de todo el ser humano e inclusive nos lleva a obtener el éxito en cualquier nivel siempre y cuando sea usada de una manera respetuosa y asertiva.

El ser asertivo te permite tener criterio propio y no dejarte llevar por las órdenes impuestas en las que estés en desacuerdo, ayuda a aumentar nuestro liderazgo. Generalmente las personas asertivas tienden a tomar decisiones y guiar a otros de manera mucho más sencilla que

quienes no cuentan con este rasgo. Teniendo conocimiento pleno de nuestras facultades, aceptando las derrotas y celebrando las victorias, siempre con la elegancia y sutileza de la asertividad. Veámoslo como un medio para crecer en valores humanos promoviendo conceptos saludables, aumentando el estima personal.

Desarrollando círculos donde predomine el respeto como denominador común, facilitando muchas veces las relaciones con el exterior y con nuestro interior, conocernos será el punto clave en lograr esas relaciones exitosas. Exigiendo lo que se debe exigir y respetando a los demás sabiendo que, para exigir se debe merecer. Si se va a comunicar asertivamente exigiendo algo que es tuyo, primero debes interiorizar la idea de que lo mereces plenamente.

Debemos conocernos a nosotros mismos para lograr tratar a los demás, sabiendo que somos seres con limitaciones. Ponernos en nuestro sitio es la más grande victoria que puede tener el ser humano. Cuando te pones en tu sitio logras ver todo con claridad y logras ver tu alrededor como seres humanos que, como tu merecen ser tratados de manera respetuosa, ese es el primer paso para lograr relaciones interpersonales exitosas. Si no sabemos quiénes somos ¿cómo podemos conocer a los demás?

**Fedor Simón José Gómez**

fedorsimonjose@gmail.com

Unidad de Perinatología de la Universidad de Carabobo

## Composición corporal y riesgo de trastorno de conducta alimentaria en atletas de gimnasia rítmica del Estado Carabobo

Body composition and eating disorder risk in rhythmic gymnastics athletes in the state of Carabobo

Rev. Salus.UC. 20(3):7-11.2016

Viviana Palacios de Espig<sup>1</sup>, Armando Sánchez Jaeger<sup>2</sup>

### RESUMEN

Los trastornos de la conducta alimentaria (TCA) se presentan en deportes donde usualmente se controla el peso corporal, tal como ocurre en la gimnasia rítmica. Como objetivo principal se evaluó la composición corporal y la presencia del riesgo del TCA en atletas de gimnasia rítmica femenina del Estado Carabobo. Se realizó una evaluación de la composición corporal por antropometría a través del índice de masa corporal (IMC) y el porcentaje de grasa corporal (% GC), y se aplicó el test EAT-26 para evaluar el riesgo de TCA. Según el IMC y el % GC hubo un 13,3% y 40% de déficit respectivamente. El riesgo del TCA se presentó en un 13,3%. Al caracterizar el riesgo de TCA y el diagnóstico nutricional según el IMC se observó solo un caso de TCA con Déficit en IMC, y según la caracterización nutricional por el % GC, la totalidad de los casos en riesgo de TCA presentaron déficit en dicha variable. Se concluye que las gimnastas en riesgo para los TCA presentaron déficit en su grasa corporal, característica probable relacionada con la búsqueda de un mejor rendimiento.

**Palabras clave:** Trastornos de la conducta alimentaria, gimnasia rítmica, deporte, composición corporal.

### ABSTRACT

Eating disorders (ED) are present in sports where body weight is usually controlled, such as rhythmic gymnastics. As the main objective, body composition and risk of eating disorder in female gymnastic athletes was assessed in the state of Carabobo. An evaluation of the composition by anthropometry through body mass index (BMI) and body fat percentage was made, and the EAT-26 test was applied to assess the risk of ED. According to the BMI and body fat percentage, there was a 33.33% and 40% deficit, respectively. The risk for ED was 13.33%. When characterizing ED risk and nutritional diagnosis by BMI, only one case of ED in low BMI was observed. And according to the nutritional characterization by body fat percentage, it was reported that all cases at risk of ED presented a deficit in this variable. It is concluded that gymnasts at risk for ED presented a deficit in body fat, probably due to the search of a better physical performance.

**Key words:** Eating disorders, rhythmic gymnastics, sport, body composition.

### INTRODUCCIÓN

La adolescencia, por ser una etapa de crecimiento, requiere un incremento en la demanda energética que debe ser cubierta en su totalidad para el óptimo desarrollo. Si se añade la práctica deportiva de elevada intensidad, se establece una situación de alto riesgo nutricional, lo que conlleva al compromiso del desarrollo físico del individuo y morbilidades en el futuro (1). En esta etapa de la vida, se debe prestar especial atención en aquellos deportes donde el control de peso es estricto para las competencias, bien sea por la parte estética o bien por las propias necesidades del deporte, especialmente en los casos en los que el nivel profesional se alcanza en edades tempranas. Aquellos deportes donde la estética y la esbeltez juegan un papel importante en el control de peso, como la gimnasia artística y rítmica, el salto de trampolín y el nado sincronizado. En estos deportes, la composición corporal se ve afectada, siendo la proporción entre la masa grasa y la masa magra diferente de la composición de la población en general (2,3).

La información disponible acerca de la relación entre deporte y trastornos de la conducta alimentaria (TCA) es todavía insuficiente. Las principales razones podrían resumirse en lo escaso de los estudios, la inadecuación de las muestras y la ausencia de criterios estrictos a nivel diagnóstico (4). Al estudiar los TCA, se ha evidenciado que hacen referencia al conjunto de actitudes, comportamientos y estrategias

<sup>1</sup> Dpto. de Educación Física. Facultad de Educación. Universidad de Carabobo.

<sup>2</sup> Instituto de Investigaciones en Nutrición (INVESNUT). Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad de Carabobo.

**Autor de Correspondencia:** Viviana Palacios

**E-mail:** vpespig@gmail.com

**Recibido:** 30-03-2016

**Aprobado:** 18-10-2016

asociados con una preocupación permanente por el peso y la imagen corporal. Su gravedad queda representada en los elevados índices de morbilidad, la cronicidad del trastorno y la proliferación de casos subclínicos, especialmente entre adolescentes (5).

Se han descrito varios factores de riesgo vinculados a la práctica deportiva como elementos relacionados a la aparición de TCA. Entre ellos: la insatisfacción corporal debido a las presiones a la que están sometidos en cuanto a la alimentación y al peso por motivos de rendimiento deportivo. A las presiones habituales impuestas por la sociedad, se añaden las impuestas dentro del contexto deportivo y auspiciada por entrenadores y familiares. Por otro lado, se plantea la existencia de deportes que suponen mayor riesgo a los TCA, sobre todo en aquellas modalidades en las que la estética corporal es un parámetro determinante. Otros factores de riesgo para TCA son la utilización de métodos poco saludables para la pérdida de peso. Ejemplo de ellos son los métodos térmicos como saunas, vestimentas de plástico, uso de píldoras adelgazantes, diuréticos y ayunos prolongados. Adicionalmente, dentro de otros factores se encuentra la personalidad tanto del deportista como del entrenador, en quienes muchas veces los rasgos considerados ventajosos para un buen rendimiento son el perfeccionismo y la compulsión (2, 6).

Al estudiar la ocurrencia de los TCA se ha encontrado que se presentan a lo largo de toda vida, aunque son más frecuentes durante la adolescencia, específicamente entre los 12 y 18 años. Se pueden dar en ambos sexos pero aparecen principalmente en el sexo femenino, pues las chicas muestran en general una mayor inestabilidad de la autoimagen, menor autoestima y cierta insatisfacción con su cuerpo en comparación con los chicos (7); estas variables se han puesto de manifiesto en estudios sobre la incidencia de los TCA en deportistas, en quienes es claramente superior a la incidencia presentada en la población sedentaria, observándose en su mayoría en el sexo femenino (8,9).

## MATERIALES Y METODOS

Es una investigación descriptiva, con diseño transversal (10). La población la conformó la selección femenina de atletas de gimnasia rítmica del estado Carabobo, en septiembre de 2015. Debido a lo reducido de su número (n=15) se estudió a su totalidad. Previo a la recolección de la información se solicitó autorización a los representantes, y de igual forma, el consentimiento informado, para ello se presentó una carta explicativa de la investigación, sus objetivos, alcances y procedimientos.

### Técnicas de evaluación.

a) Evaluación antropométrica y composición corporal. Las variables antropométricas fueron tomadas por personal entrenado y estandarizado, siguiendo normas establecidas internacionalmente; el peso fue medido en una balanza electrónica Tanita, con los sujetos muestra en bata y sin

zapatos. Para la estatura se utilizó la técnica estandarizada de la plomada (cinta métrica y escuadra), y se midió de pie, en posición firme y con la cabeza en el plano de Frankfort (línea imaginaria que une el borde inferior de la órbita de los ojos y el conducto auditivo externo).

Para la determinación de los pliegues subcutáneos tríceps y subescapular se utilizó un calibrador de pliegues Holtain, con capacidad de 50 mm. y precisión de 0,2 mm. El pliegue del tríceps fue tomado en la parte media posterior del brazo, con el codo flexionado en un ángulo de 90°, y el pliegue subescapular, en el ángulo inferior de la escápula, formando un ángulo de 45° con respecto a la columna vertebral (11).

Con las variables peso y talla se calculó el índice de masa corporal (IMC) y se utilizó la referencia venezolana de Fundacredesa para las atletas menores o igual a 19 años, la cual considera en "Déficit" a todo valor del IMC  $\leq$  al percentil 10; "Normal" valor  $>$  al percentil 10 y  $\leq$  al percentil 90; "Alto" valor  $>$  al percentil 90 (12).

Para las atletas mayores de 19 años se consideró la referencia de la Organización Mundial de la Salud (OMS), la cual considera en "Déficit" (IMC  $<$  18,5 Kg/m<sup>2</sup>), "Normal" (IMC 18,5-24,9 kg/m<sup>2</sup>), "Sobrepeso" (IMC 25,0-29,9 kg/m<sup>2</sup>) y "Obesidad" (IMC  $\geq$  30 kg/m<sup>2</sup>) (13).

Tomando en cuenta la sumatoria de los pliegues subcutáneos, se realizó el cálculo del porcentaje de grasa corporal (% GC), utilizando las referencias y ecuaciones específicas para éste género y grupos de edad, de la siguiente manera:

En las adolescentes se utilizó la referencia de Slaughter (14):

$$\% \text{ GC} = 1,33 \times (\text{tríceps} + \text{subescapular}) - 0,013 \times (\text{tríceps} + \text{subescapular})^2 - 2,5.$$

Cuando la sumatoria de los pliegues fuese mayor a 35 mm, se utilizó la ecuación:  $0,546 \times (\text{tríceps} + \text{subescapular}) + 9,7$ .

En las atletas mayores de edad se utilizó el porcentaje de grasa por la ecuación de Durnin y Womersley en base a la sumatoria de los pliegues (15).

Para su caracterización se consideraron como criterios del % GC los siguientes; en "Déficit" a todo valor igual o menor al percentil 15; "Bajo" valor superior al percentil 15 e igual o inferior al percentil 25; en "Rango adecuado" mayor al percentil 25 e igual o inferior al percentil 75; "Alto" valor superior al percentil 75 e igual o inferior al percentil 85 y "Obesidad" superior al percentil 85 (16).

b) Evaluación del riesgo de trastornos de la conducta alimentaria.

Para la identificación del riesgo del TCA, se aplicó el cuestionario EAT 26 (17), el cual fue diseñado a través de 26 ítems, los cuales evalúan tres subescalas básicas:

Alimentación: ítems 1,6,7,10,11,12,14,16,17, 22, 23, 24 y 26.

Preocupación por la comida: ítems 3, 4, 9,18, 21 y 25.

Control oral: ítems 2, 5, 8, 13, 15, 19 y 20.

Cada ítem presenta seis opciones de respuesta: "siempre", "muy a menudo", "a menudo", "a veces", "raramente" y "nunca", con puntuaciones específicas para cada respuesta, de la siguiente manera:

Del ítem 1 al 25, los puntajes son; "siempre": 3 puntos; "muy a menudo": 2 puntos; "a menudo": 1 punto; y las respuestas "a veces", "raramente" y "nunca": 0 puntaje.

En el ítem 26 la situación es diferente, las respuestas "siempre", "muy a menudo" y "a menudo": tienen 0 puntaje; y las respuestas "a veces": 1 punto; "raramente": 2 puntos y "nunca": 3 puntos (17). Después de aplicado el cuestionario, se consideró como punto de corte validado para definir la existencia del riesgo de TCA, una puntuación igual o mayor a 20 puntos (18).

**Análisis estadístico.** Los datos se presentan en valores promedios, desviación estándar, y valores mínimos y máximos. Se aplicó prueba de normalidad para determinar si las variables seguían el modelo de la curva normal, y se realizaron tablas cruzadas para ver el comportamiento de las variables: riesgo de TCA con el diagnóstico nutricional antropométrico según el IMC y la caracterización de la grasa corporal.

## RESULTADOS

En la Tabla 1 se presentan los estadísticos descriptivos de las variables e indicadores antropométricos. Se observó a los valores promedio del peso, talla, pliegue subescapular, porcentaje de grasa e índice de masa corporal ubicados en un Rango Adecuado (percentiles 25 y 50), situación contraria ocurre con el pliegue del tríceps en donde su valor promedio (10,87 mm) se ubicó en un Rango Bajo (percentil 15).

**Tabla 1.** Variables e indicadores antropométricos. Atletas de Gimnasia Rítmica Selección Femenina del Estado Carabobo.

VARIABLES	Promedio	Desviación estándar	Valor mínimo	Valor máximo
Edad (años)	17,44	3,40	13,00	25,92
Peso (kg)	49,42	5,15	39,10	58,30
Talla (cm)	158,57	5,11	148,20	167,50
Índice de masa corporal (Kg/m <sup>2</sup> )	19,63	1,62	16,28	21,87
Pliegue de tríceps (mm)	10,87	2,95	6,00	16,00
Pliegue subescapular (mm)	9,73	2,28	6,00	14,00
Grasa corporal (%)	23,62	5,76	14,00	34,58

Según la caracterización del índice de masa corporal (IMC), se observó la presencia de un 13,3% de atletas en Déficit y un 86,7% con diagnóstico nutricional Adecuado. Según la caracterización del porcentaje de grasa corporal (%GC), un 40% de atletas presentaron Déficit en dicha variable, igualmente en un 40% se encontró grasa corporal Adecuada y en un 20% de la muestra la grasa fue considerada Alta. Con relación al riesgo en la aparición de los TCA se observó su presencia en un 13,3% de la muestra.

Los resultados de los ítems del EAT 26 que se refieren a la subescala Alimentación, evidencian como un 33,3% de la muestra responde que A menudo piensa en quemar calorías cuando hace deporte y en la preocupación por su adiposidad. La subescala Preocupación por la comida, evidencia a un 13,3% respondiendo como A menudo prueba nuevos platos ricos en calorías y para un 6,7% A veces la comida es una preocupación habitual, y en los resultados de la subescala Control oral, se observa a un 33,3% que A menudo corta sus alimentos en trozos pequeños y un 13,3% A veces considera que tarda más tiempo en comer que los demás. Las Tablas 2 y 3 presentan el riesgo de los TCA y el diagnóstico nutricional según el IMC y el % de GC respectivamente. Se observa a la totalidad de los casos caracterizados en riesgo de TCA con Déficit en el % de GC.

**Tabla 2.** Riesgo de TCA y diagnóstico nutricional antropométrico (IMC). Atletas de Gimnasia Rítmica. Selección Femenina del Estado Carabobo.

Riesgo de trastorno de conducta alimentaria	Diagnóstico nutricional (IMC)					
	Déficit		Adecuado		Total	
	n	%	n	%	n	%
Ausente	1	7,7	12	92,3	13	100
Presente	1	50	1	50	2	100
Total	2	13,3	13	86,7	15	100

**Tabla 3.** Riesgo de TCA y porcentaje de grasa corporal. Atletas de Gimnasia Rítmica. Selección Femenina del Estado Carabobo.

Riesgo de trastorno de conducta alimentaria	Grasa corporal (%)							
	Déficit		Adecuado		Alto		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Ausente	4	30,8	6	46,2	3	23	13	100
Presente	2	100	0	0	0	0	2	100
Total	6	40	6	40	3	20	15	100

## DISCUSIÓN

La gimnasia rítmica femenina, como todas las disciplinas deportivas, requiere de un prolongado y constante entrenamiento físico. Sin embargo, una gimnasta de alto nivel no solo necesita poseer una serie de aptitudes físicas, sino que su composición corporal es también determinante para el éxito. Esto le proporciona las características biomecánicas necesarias para la ejecución de los ejercicios,

siendo indiscutible en su óptimo rendimiento (4). Con relación a la evaluación antropométrica y a la composición corporal, se observó en el presente estudio a los valores promedio de las variables e indicadores peso, talla e IMC de las atletas evaluadas, ubicados en el límite inferior de lo considerado como rango adecuado (percentil 25). Con relación al IMC, se evidenció la presencia de un 13,3% de atletas con un diagnóstico nutricional en Déficit, y no hubo casos de exceso de peso a través de este indicador. En Venezuela, los últimos reportes del Instituto Nacional de Nutrición y del Ministerio del Poder Popular para la Alimentación (19), evidencian, en grupos de similar edad y género al de la muestra evaluada, una prevalencia para el Bajo IMC del 17,3%, lo cual ubica a estas deportistas en un Déficit nutricional por debajo del reportado a nivel nacional.

La situación ocurrida en la presente muestra con el IMC fue similar a la encontrada en Brasil en 136 gimnastas rítmicas de elite, en donde la presencia del estado nutricional Deficiente se encontró en un 12,5% (20). Con relación a la grasa corporal, se evidencia en el presente estudio a los pliegues tríceps y subescapular ubicados en un Bajo Rango (percentil 15). Esto expresa una menor grasa periférica y central lo cual podría ser beneficioso para este deporte. Sin embargo, cuando comparamos estos valores con los de atletas de similar disciplina deportiva, encontramos a los valores promedios del presente estudio ubicados ligeramente sobre los valores reportados en 19 gimnastas rítmicas de elite argentinas (21). Al caracterizar al porcentaje de grasa corporal se observó en el presente estudio un 40% de atletas con Déficit de grasa corporal, además de evidenciar que un 33,3% de la muestra respondió que "A menudo" Se piensa, sobre todo, en quemar calorías cuando hace deporte y en la preocupación por tener adiposidad localizada y/o celulitis en el cuerpo. Lo observado en la presente muestra coincide con lo descrito en la literatura, en donde las atletas de este tipo de deporte presentan menor peso y menor masa adiposa que sus pares no deportistas.

Debido a que son disciplinas estético dependientes, donde las destrezas motoras y la figura corporal son fundamentales para el éxito deportivo, y donde, no solo deben alcanzar altos performances físico-técnicos sino que, adicionalmente, deben satisfacer estéticamente a jueces y al público (4).

Esta situación hace que, en la búsqueda del éxito, se produzca en muchos casos un probable desequilibrio entre la ingesta de nutrientes y el ejercicio físico. Inclusive el riesgo de presentar desordenes en los TCA para mantener un peso y apariencia delgada.

En la presente población, para el 6,7% de "A veces" la comida es una preocupación habitual, y fue reportado como un 33,3% de las atletas. El "A menudo" corta sus alimentos en trozos pequeños aparece en 13,3%. "A veces" considera que tarda más tiempo en comer que los demás. Estas que son actitudes y conductas de riesgo descritas para desarrollar un cuadro subclínico de un TCA (22-23).

Los TCA son enfermedades marcadas por alteraciones en el comportamiento, las actitudes y la ingestión de alimentos, generalmente acompañadas de intensa preocupación con el peso o con la forma del cuerpo (24). Son considerados eventos infrecuentes, por lo que es difícil establecer la prevalencia e incidencia en la población general. Además, es de destacar que, aunque los criterios diagnósticos del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales IV (DSM IV) y la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE 10) están bien definidos, existe una gran variabilidad en las tasas de incidencia de dichos trastornos. Sin embargo, su presencia es cada vez más elevada, siendo la población más afectada las mujeres menores de 25 años (25). Esta incidencia es mayor en grupos de población que están sometidos a una influencia sociocultural más intensa, lo que ocurre en deportistas y en todas aquellas personas que llevan a cabo actividades relacionadas con el cuerpo y que pueden requerir de una imagen esbelta y delgada. Este hecho es de gran importancia, ya que cada vez, son más las mujeres que practican deporte y por tanto, también son más las que pueden verse afectadas por este problema (4).

El hecho de que no se dispongan de cifras precisas de los TCA implica la necesidad del uso de instrumentos válidos que identifiquen personas con riesgo a fin de contribuir a un diagnóstico precoz y al desarrollo de programas de intervención (26). Uno de los instrumentos más usados es el Eating Attitudes Test (EAT), cuya versión original de 40 ítems fue reducida a 26 (EAT 26) conservando adecuadas propiedades de validez para identificar la presencia del riesgo de los TCA (26).

En el presente trabajo y después de la aplicación del EAT 26, se observó en las atletas de gimnasia un 13,3% de riesgo de los TCA. En lo que se refiere a la prevalencia de estos trastornos entre deportistas y no deportistas, se ha descrito una mayor prevalencia de dichos trastornos entre los atletas; Sundgod observó, en un estudio llevado a cabo en deportistas franceses, que la incidencia de este tipo de trastornos fue claramente superior a la descrita en la población sedentaria.

Se obtuvo que en un 19% de los sujetos del sexo femenino puntuaciones en el EAT superiores a 20 (8). Por otro lado, Hidayah reportó la presencia de un 21,74% de riesgo de TCA en 23 bailarinas entre 19 y 22 años de la academia de arte y cultura de Kuala Lumpur en Malasia y del 12% en un grupo de chicas con las mismas características biológicas pero no pertenecientes a ninguna disciplina deportiva (27).

En atletas australianos se ha descrito que la incidencia de TCA llega a un 31% en deportistas femeninas practicantes de deportes que requieren un cuerpo esbelta y delgado (28). En España se ha publicado que la incidencia de TCA en deportistas se sitúa en un 22%, no reflejando diferencias en los factores de riesgo respecto a la población general, salvo en lo que se refiere a la presión por parte de los entrenadores (9).

Es bien conocido que los deportes en los que han surgido más TCA se pueden considerar en cuatro grupos: En primer lugar están los deportes que establecen categorías por peso, que es el caso del boxeo. Por otro lado, existen deportes en los que un bajo peso resulta beneficioso para la movilidad, como la gimnasia, o para la mejora del rendimiento en la competencia, como en el remo. Una tercera categoría la conforman los deportes de estética, en los que la escasa masa adiposa constituye factor importante para el éxito, como es el caso de la gimnasia rítmica y el patinaje artístico. Por último los deportes de resistencia como carreras de medio fondo y maratón (4).

En la presente muestra se observó a la totalidad de los casos observados en riesgo de la aparición de TCA con un déficit en el porcentaje de grasa corporal, coincide con lo descrito en la literatura como factor importante del éxito para esta disciplina deportiva, aunque probablemente no para su salud en general.

#### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Latorre P, Salas J, Soto V. Composición corporal relacionada con la salud en atletas veteranos. *Nutr Hosp* 2012; 27(4):1236-1243.
- Betancourt H, Salinas O, Arinchiga J. Composición de masas corporales de bailarinas de ballet y atletas de elite de deportes estéticos de Cuba. *Res Bras Cineantropom Desempenho Hum* 2011; 13 (5):335-340.
- Alvero C, Cabañas M, Herrero A, Martínez L, Moreno P, Sirvent J. Protocolo de valoración de la composición corporal para el reconocimiento medico-deportivo. Documento de consenso del grupo español de cineantropometría de la Federación Española de Medicina del Deporte. *Archi Med Dep* 2009; 26 (131):166-179.
- Márquez S. Trastornos alimentarios en el deporte: factores de riesgo, consecuencias sobre la salud, tratamiento y prevención. *Nutr Hosp* 2008; 23 (3): 183-190.
- Monterrosa A, Boneu D, Muñoz J, Almanza P. Trastornos del comportamiento alimentario: escalas para valorar síntomas y conductas de riesgo. *Rev Cient Biomed* 2012; 3(1):99-111.
- Duran L, Jiménez P, Ruiz L, Jiménez F, Camacho M. Trastornos de la Alimentación y Deporte. *Archi Med Dep* 2006; 23 (112): 117-125.
- Gutiérrez R, Aldea L, Cavia M, Alonso S. Relación entre la composición corporal y la practica deportiva en adolescentes. *Nutr Hosp* 2015; 32(1): 336-345.
- Sundgot-Borgen J, Torstveit M. Prevalence of eating disorders in elite athletes is higher than in the general population. *J Sports Med* 2004; 14: 25-32.
- Byrne S, McLean N. Eating disorders in athletes: a review of the literature. *J Sci Med Sport* 2001; 4:145-159.
- Hurtado J. Metodología de la Investigación: Guía para la comprensión holística de la ciencia. Cuarta edición. Caracas: Quirón S.A. 2012.
- Hernández Y. Instrumentos y técnicas antropométricas. Manual para simplificar la evaluación antropométrica en adultos. Caracas, 1995.
- Estudio Nacional de Crecimiento y Desarrollo Humano de la Republica de Venezuela. Ministerio de la Secretaría. Proyecto Venezuela. Tomo II. Caracas: FUNDACREDESA. 1996.
- World Health Organization. Report of a WHO consultation on obesity. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Geneva, Switzerland: WHO; 2000. Technical Report Series; 894.
- Slaughter M, Lohman T, Boileau R, Hoswill C, Stillman R, Van Loan M, Bemden D. Skinfold equations for estimation of body fatness in children and youth. *Hum Biol* 1988; 60:709-23.
- Durnin J, Womersley J. Body fat assessment from total body density and its estimation from skinfolds thickness: measurements on 481 men and women aged from 16 to 72 years. *Br J Nutr* 1974;32:77-97.
- Frisancho A. Anthropometric standards for the assessment of growth and nutritional status. The University of Michigan Press, Ann Arbor. 1990.
- Garner D, Olmsted M, Bohr Y, Garfinkel P. The eating attitudes test: psychometric features and clinical correlates. *Psychol Med* 1982; 12:871-878.
- Castro J, Toro J, Salamero M, Guinera E. The "eating attitudes test": validation of the Spanish version. *Psychol Assess* 1991; 7:175-90.
- Instituto Nacional de Nutrición. Ministerio del Poder Popular de la Alimentación. Sobre peso y obesidad en Venezuela (prevalencia y factores condicionantes) Colección de Lecciones Institucionales. Caracas, Venezuela. 2012.
- Gómez R, Camargo C, Arruda M, Cossio M. Crecimiento físico y estado nutricional de gimnastas rítmicas de elite. *Nutr Clin Diet Hosp* 2013; 33 (1): 31-37.
- Irace J, González M. Análisis morfológico de gimnastas rítmicas de elite de Argentina y danzarinas clásicas del ballet estable del teatro General San Martín de la ciudad de Córdoba, Argentina. *Apunts Medicina de L' esport* 2004; 143: 17-25.
- Castaño J, Giraldo D, Guevara J, Losada D, Meza L, Narváez D, Sánchez L, Sepúlveda M, Velásquez J. Prevalencia de riesgo de trastorno comportamiento alimentario en una población femenina de estudiantes de secundaria, Manizales, Colombia, 2011. *Rev Colomb Obstet Ginecol* 2012; 63: 46-56.
- Moran I, Cruz V, Iñárritu M. Prevalencia de factores y conductas de riesgo asociados a trastornos de la alimentación en universitarios. *Rev Med Hosp Gen Mex* 2009; 72 (2): 68-72.
- Portela M, Ribeiro H, Mora M, Raich R. La epidemiología y los factores de riesgo de los trastornos alimentarios en la adolescencia; una revisión. *Nutr Hosp* 2012; 27 (2): 391-401.
- Martínez L, Fernández T, Molina A, Bueno A, Cápele R, Mateos R, Martín V. Prevalencia del trastornos de la conducta alimentaria en universitarios españoles y factores asociados. Proyecto uniHcos. *Nutr Hosp* 2014; 30 (4): 927-934.
- Constain G, Rodríguez M, Álvarez M, Marín C, Agudelo C. Validez y utilidad diagnóstica de la escala EAT-26 para la evaluación del riesgo de trastornos de la conducta alimentaria en población femenina de Medellín, Colombia. *Aten Primaria* 2014; 46 (6): 283- 289.
- Hidayah G, Syarul A. Eating attitude, body image, body composition and dieting behavior among dancers. *Asian J Clin Nutr* 2011;3 (3):92-102.
- Filaire E, Rouveix M, Bouget M, Pannafieux C. Prévalence de troubles du comportement alimentaire chez le sportif. Prevalence of eating disorders in athletes. *Sci Sports* 2007; 22:135-142.

## Efecto del montelukast sobre la concentración de mediadores inflamatorios en el modelo de artritis gotosa múrida.

Effect of montelukast on the concentration of inflammatory mediators in the murine gouty arthritis model.

Loida Ponce, Mariangélica Bermúdez, Jorgelin Miranda, Julie Verzura, Robert Tovar, José Corado

### RESUMEN

El tratamiento de la artritis gotosa controla parcialmente la enfermedad con efectos secundarios importantes. El montelukast es un antagonista selectivo de los receptores de leucotrienos LTD<sub>4</sub>, útil en el tratamiento de rinitis alérgica y asma bronquial. Investigaciones previas han reportado un potente efecto antiinflamatorio de montelukast en el modelo de artritis gotosa múrida. Este estudio investigó el efecto de montelukast sobre la concentración de leucotrienos cisteinil y LTB<sub>4</sub>, interleucina 6 (IL-6) e interleucina 12 (IL-12) en el exudado inflamatorio inducido por monourato sódico (MUS) en el modelo de la bolsa de aire. Veintiún ratones BALB/c fueron distribuidos en tres grupos (n: 7), control negativo de inflamación (A), control positivo de inflamación (B) y experimental (C). Antes de la inyección de MUS (5 mg/mL), en la bolsa de aire, los grupos C y B recibieron por vía oral 1mg/kg de montelukast y solución fisiológica respectivamente, el grupo A fue tratado con solución fisiológica por vía oral y en la bolsa de aire. A las 12 horas de haber inducido el proceso inflamatorio se determinó, por ELISA, la concentración de CistLT, LTB<sub>4</sub>, IL-6 e IL-12 en el exudado obtenido de las bolsas de aire. Los resultados muestran que el montelukast disminuye significativamente ( $p < 0,05$ ) las concentraciones de LTB<sub>4</sub>, IL-6 e IL-12 en el exudado inflamatorio inducido por MUS, y aumenta significativamente ( $p < 0,05$ ) las concentraciones de CistLT. Esto sugiere que la dosis empleada de montelukast posee un poderoso efecto antiinflamatorio con potencial beneficio en el tratamiento de la artritis gotosa.

**Palabras clave:** Modelo experimental de artritis gotosa, montelukast, mediadores inflamatorios.

### ABSTRACT

Treatment of gouty arthritis partially controls the disease with significant side effects. Montelukast is a selective leukotriene receptor antagonist LTD<sub>4</sub>, useful in the treatment of allergic rhinitis and bronchial asthma. Previous studies have reported a potent anti-inflammatory effect in the murine gouty arthritis model. This study investigated the effect of MK on the concentration of cysteinylleukotrienes and leukotriene B<sub>4</sub>, interleukin 6 (IL-6) and interleukin 12 (IL-12) on inflammatory exudate induced by sodium monourate (SMU) in the air pouch model. Twenty one BALB/c mice were divided into three groups (n: 7), negative control of inflammation (A), positive control of inflammation (B), and experimental group (C). Before injection of MUS (5 mg / mL) into the air pouch, the C and B group received 1 mg / kg of oral montelukast and saline solution, respectively. The A group was treated with saline solution orally and in the air bag. At 12 hours after induction of the inflammatory process, the concentration of CistLT, LTB<sub>4</sub>, IL-6 and IL-12 in the exudate obtained from the air pouch was determined by ELISA. Results showed that montelukast significantly ( $p < 0.05$ ) decreased concentrations of LTB<sub>4</sub>, IL-6 and IL-12 in MUS-induced inflammatory exudation, and significantly increased ( $p < 0.05$ ) concentrations of CistLT. This suggests that the MK dose used has a powerful anti-inflammatory effect, and is potentially beneficial in the treatment of gouty arthritis.

**Key words:** experimental model of gouty arthritis, montelukast, inflammatory mediators.

### INTRODUCCIÓN

La artritis gotosa es la forma más común de artritis en la población adulta. Se debe a un trastorno del metabolismo del ácido úrico, en el que participa el sistema inmunitario y se asocia con obesidad, diabetes mellitus, enfermedades cardiovasculares y renales, por lo tanto, su frecuencia es mayor a medida que se avanza en edad, con un alto impacto en la calidad de vida (1,2). El ácido úrico, cuando se sobresa en la sangre, precipita en las articulaciones de las extremidades bajo la forma de cristales de monourato de sodio (MUS), que conducen al evento patogénico primario de la gota (3) caracterizado por una respuesta inflamatoria en la que participan numerosos mediadores como el complemento, las cininas, leucotrienos, interleucinas (IL) 1, 6, 8, 12, 18, factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ), prostaglandinas, enzimas lisosomales, radicales libres del oxígeno (ERO), colagenasas y proteasas (3-10). Las opciones para el tratamiento de la artritis gotosa, incluyen el alopurinol, agentes uricosúricos y, en las formas agudas, se adicionan los antiinflamatorios no esteroideos (AINES),

Unidad de Investigación en Inmunología (UNIVENIN).  
Departamento de Ciencias Fisiológicas. Escuela  
de Ciencias Biomédicas y Tecnológicas. Facultad  
de Ciencias de la Salud. Universidad de Carabobo.  
Valencia, Venezuela.

**Autor de Correspondencia:** Loida Ponce

**E-mail:** lponce68@hotmail.com

**Recibido:** 18-01-2016      **Aprobado:** 18-11-2016

como la indometacina (11) que actúa inhibiendo la acción de la enzima ciclooxigenasa (COX) que participa en la generación de los leucotrienos. Además, se utilizan la colchicina y los glucocorticoides (12-16). Estos esquemas terapéuticos sólo han logrado el control parcial de la enfermedad y producen efectos secundarios importantes que pueden afectar la calidad de vida (12-16).

Diversos ensayos clínicos han mostrado avances significativos en el tratamiento de enfermedades, en las cuales los leucotrienos tienen un rol patogénico, (asma, sinusitis, migraña, urticaria crónica) con drogas antagonistas o inhibitoras de la producción de leucotrienos (montelukast, zileuton, pranlukast, zafirlukast) (17).

Montelukast (MK) es un antagonista selectivo de los receptores del LTD<sub>4</sub>, uno de los cisteinil leucotrienos (CisLTs), usado regularmente en el tratamiento de patologías como rinitis y asma bronquial, con excelentes resultados (18-20). Estudios previos, realizados por nuestro grupo de trabajo, demostraron que la administración de MK reduce significativamente el infiltrado celular, y produce una inversión del recuento diferencial con reducción significativa de los neutrófilos, en el proceso inflamatorio inducido por cristales de monourato sódico (MUS), en el modelo húmedo de la bolsa de aire (Air Pouch) (21). Otros modelos clínicos y experimentales, realizados por diferentes grupos de investigación, sugieren que el efecto del MK es más amplio que el originalmente descrito, involucrando la inhibición de la enzima 5-lipooxigenasa (5-LO), de factores de transcripción y de citocinas proinflamatorias (22-26). Tomando en cuenta que los leucotrienos participan en el desarrollo de la inflamación estimulando diversas funciones celulares e induciendo la producción de citocinas proinflamatorias (27-29), se planteó investigar el efecto del MK sobre la concentración de CisLT (LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub> y LTE<sub>4</sub>) y LTB<sub>4</sub> y de las citocinas proinflamatorias IL-6 e IL-12 en el modelo de inflamación, de la bolsa de aire, inducida por cristales de MUS en ratones BALB/c.

## MATERIALES Y MÉTODOS

**Animales de experimentación.** 21 ratones BALB/c machos adultos de 10 semanas de edad, con un peso promedio de 25 gr, provenientes del Bioterio del Instituto de Biomedicina "Dr. Jacinto Convit", se mantuvieron bajo una dieta regular para roedores, *ad libitum*, bajo estrictas medidas de higiene y temperatura, y ciclos de luz y oscuridad. Los procedimientos quirúrgicos y los tratamientos en los animales fueron conducidos de acuerdo con el Código de Ética para la vida (30).

### Protocolo y Diseño Experimental.

**Creación de la cavidad subcutánea de aire (bolsa de aire) e inducción de la inflamación por inyección dorsal de monourato sódico (MUS).** Se rasuró el dorso de los 21 ratones y, a cada uno, se le inyectó, por vía subcutánea, 5mL de aire estéril en la línea media. Tres días después se

inyectó, en las bolsas subcutáneas, 3mL de aire estéril en las mismas condiciones anteriormente descritas (31).

La población de ratones, así preparada, se dividió en un grupo control negativo de inflamación (A), un grupo control positivo de inflamación (B) y un grupo experimental (C). Trabajo previos muestran que la administración de dosis logarítmicas de Montelukast (Mk), reduce significativamente el infiltrado celular en el modelo húmedo inflamatorio de la bolsa de aire inducido por cristales de monourato sódico (MUS) durante 24 horas. Este efecto fue significativamente mayor con el empleo de 1 mg/Kg, y en este sentido se observó, que el efecto máximo del fármaco fue a las 12 horas de su administración, acompañado de una modificación del conteo celular diferencial en el cual disminuye significativamente el porcentaje de células polimorfonucleares, entre los cuales, se encuentran principalmente afectados los neutrófilos (21) implicados en la secreción de importantes moléculas proinflamatorias en la artritis gotosa (5-7). Es por ello que los grupos A y B recibieron, por vía oral, 100 µL solución fisiológica (SF) 0,9% y el grupo C recibió por vía oral 1 mg/kg de MK. Una hora después, se inyectó en la bolsa de aire, de los grupos B y C, 2mL de MUS (5mg/mL) (Figura 1), preparado de acuerdo al método Denko el cual consiste en diluir 4 gramos de ácido úrico en 800 ml de agua destilada y agregar posteriormente 49 mL de hidróxido de sodio a 1N. Esta solución se calentó a 60 °C por 1 hora y se ajustó el pH final a 7,4 con HCL 1 N (32). Al grupo A se le inyectó SF 0,9 %, en el mismo volumen. De acuerdo a lo señalado anteriormente, transcurridas 12 horas de la inyección de MUS o SF 0,9%, cada grupo fue anestesiado con éter para obtener la muestra del exudado presente en la cavidad subcutánea de aire y posteriormente fueron sacrificados por dislocación cervical.

Grupo control negativo de inflamación A	Grupo control positivo de inflamación B	Grupo experimental C
7 ratones Solución Fisiológica vía oral y en bolsa de aire	7 ratones Solución Fisiológica vía oral y MUS en bolsa de aire	7 ratones MK vía oral y MUS en bolsa de aire

**Fig. 1.** Tratamientos recibidos en el grupo control negativo (A) y positivo (B) de inflamación y en el grupo experimental (C). MUS: Monourato de sodio; MK: Montelukast

**Recolección y procesamiento de las muestras.** La bolsa de aire, de cada animal, se lavó con 1mL de solución isotónica de cloruro de sodio (0,9%). Las muestras del exudado obtenidas del lavado se centrifugaron a 1200 rpm, a 20°C, por 10 minutos. El botón celular fue resuspendido en 1 mL de buffer fosfato (PBS) y se hizo conteo celular usando hematoxilina-eosina en una cámara de Neubauer con un microscopio óptico (400 X). Para el cálculo, en números relativos (%), de los efectos celulares observados

se restaron los valores absolutos obtenidos en los grupos A y B del obtenido en el grupo control negativo (grupo C). El sobrenadante de cada una de ellas se almacenó a  $-70^{\circ}\text{C}$  hasta el momento de la realización del bioensayo. Se determinó la viabilidad del precipitado celular con coloración Azul Tripano para garantizar el funcionamiento del modelo inflamatorio. Todas las determinaciones posteriores se realizaron una vez que se constató que la viabilidad celular era superior a 95%

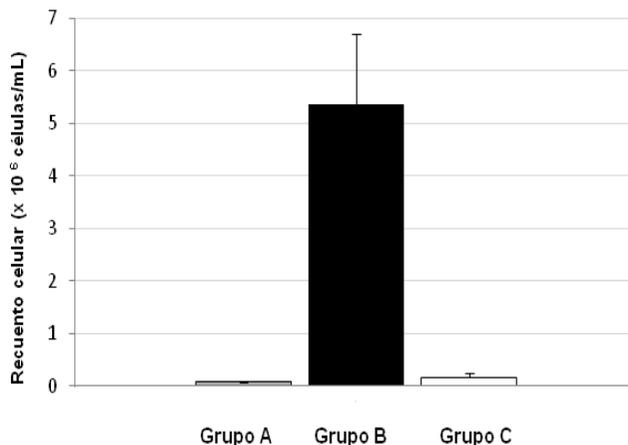
**Determinación de la concentración de citocinas (IL-6 e IL-12) y leucotrienos (CisLTs y LTB4) mediante ELISA.** Las concentraciones de las citocinas IL-6 e IL-12 y leucotrienos LTB4 y CisLT en las muestras obtenidas de la cavidad subcutánea de los distintos grupos de ratones BALB/c fueron determinadas por medio de ensayos comerciales de ELISA tipo sándwich (Biosource Internacional, Immunoassay Kit. Camarillo, California) y de tipo competitiva (Cayman Chemical, USA), respectivamente.

**Análisis estadístico.** Los resultados de las concentraciones de IL-6 e IL-12 así como también las de CisLTs y LTB4 obtenidos, en cada grupo (n:7), fueron expresados como la media  $\pm$  2DE. Se aplicó el test de Kolmogoroff Smirnov, para determinar la distribución de los datos. Debido a que fue normal, se aplicó la prueba t de Student para comparar las medias. Todo valor de  $P < 0,05$  se consideró significativo.

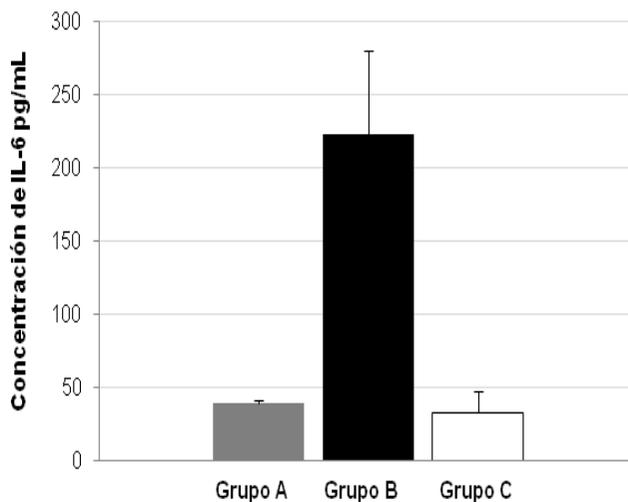
## RESULTADOS

La Figura 2 muestra el efecto del MK sobre el recuento celular absoluto del exudado inflamatorio inducido por MUS. El recuento celular absoluto del exudado inflamatorio ( $5.366.667 \pm 350.298$  células/mL) del grupo B (MUS) fue significativamente mayor ( $p < 0,05$ ) que el grupo control negativo (solución fisiológica) de inflamación ( $75.000 \pm 8.660$  células/mL). Dicho recuento disminuyó significativamente ( $p < 0,05$ ) en presencia de MK (grupo C) ( $166.667 \pm 80.364$  vs  $5.366.667 \pm 350.298$  células/mL) lo que representa una reducción de 98,3% del número total de células del exudado. Se consideró que los sobrenadantes obtenidos del exudado inflamatorio en los diferentes grupos experimentales tenían las condiciones óptimas para la determinación de las concentraciones de los mediadores inflamatorios en estudio ya que, en todos los experimentos, la viabilidad celular fue superior a 95%.

La Figura 3 muestra el efecto del MK sobre la concentración de IL-6 en el exudado inflamatorio inducido por MUS. En presencia de MUS (grupo B), la concentración de IL-6 alcanzó, a las 12 horas, una media de  $223 \pm 56,9$  pg/mL. El tratamiento con MK (grupo C) disminuyó significativamente ( $p < 0,05$ ) dicha concentración ( $32,6 \pm 14,6$  vs  $223 \pm 56,9$  pg/mL) alcanzando una reducción de 100%. La concentración de IL-6 en presencia de MK fue similar ( $p > 0,05$ ) a la observada en presencia de solución fisiológica (grupo A) ( $32,6 \pm 14,6$  vs  $39 \pm 2,4$  pg/mL  $p > 0,05$ ).

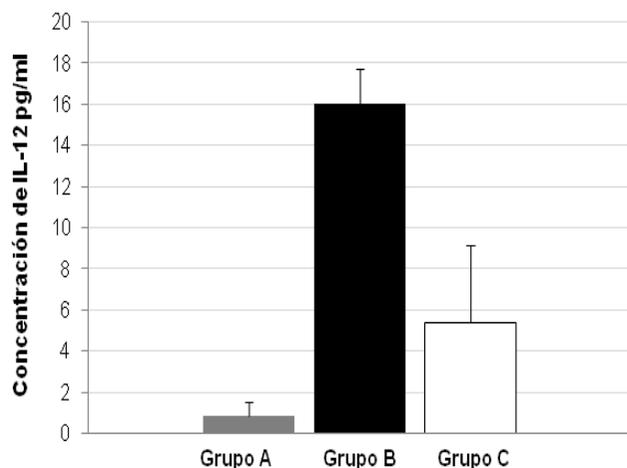


**Fig. 2.** Efecto del montelukast sobre el recuento celular absoluto del exudado inflamatorio inducido por cristales de monourato sódico en el Modelo de la bolsa de aire en ratones BALB/c. Histogramas representan la media  $\pm$  2DE del recuento celular absoluto del exudado de 7 ratones BALB/c (n:7) del grupo B (inyección dorsal de monourato sódico) y solución fisiológica vía oral) del grupo A (solución fisiológica por vía oral e inyección dorsal) y del grupo C (administración de MK por vía oral e inyección dorsal de monourato sódico). B vs A y B vs C  $P < 0,05$ .



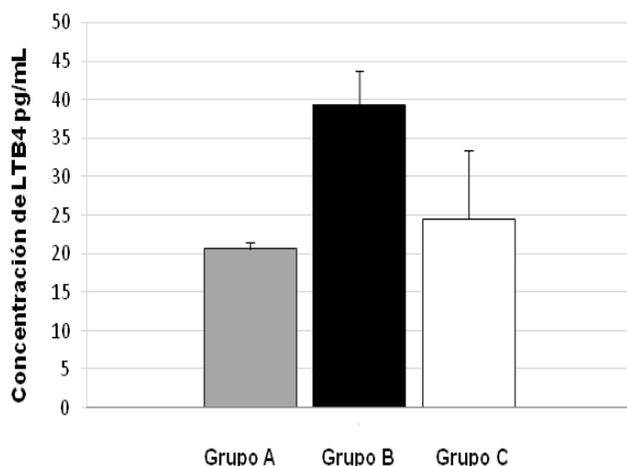
**Fig. 3.** Efecto del montelukast sobre la concentración de interleucina 6 (IL-6) en el exudado inflamatorio inducido por cristales de monourato sódico en el modelo de la bolsa de aire en ratones BALB/c. Histogramas representan la media  $\pm$  2DE de la concentración (pg/mL) de IL-6 en el exudado de 7 ratones BALB/c (n:7) del grupo B (inyección dorsal de monourato sódico y solución fisiológica vía oral), del grupo A (solución fisiológica por vía oral e inyección dorsal) y del grupo C (administración de MK por vía oral e inyección dorsal de monourato sódico). B vs A y B vs C  $P < 0,05$ .

La Figura 4 muestra el efecto del MK sobre la concentración de IL-12 en el exudado inflamatorio inducido por MUS. La concentración de IL-12 en el exudado inflamatorio del grupo B (MUS) alcanzó un valor de  $16 \pm 1,7$  pg/mL. La aplicación de MK (grupo C) disminuyó significativamente ( $p < 0,05$ ) dicho valor ( $5,4 \pm 3,7$  pg/mL vs  $16 \pm 1,7$  pg/mL) lo que representó una reducción de 69,8% en la concentración de IL-6. Las concentraciones de IL-12 en presencia de MK (grupo C) y solución fisiológica (grupo A) ( $0,8 \pm 0,7$  pg/mL) (control negativo de inflamación) fueron estadísticamente similares ( $p > 0,05$ ).



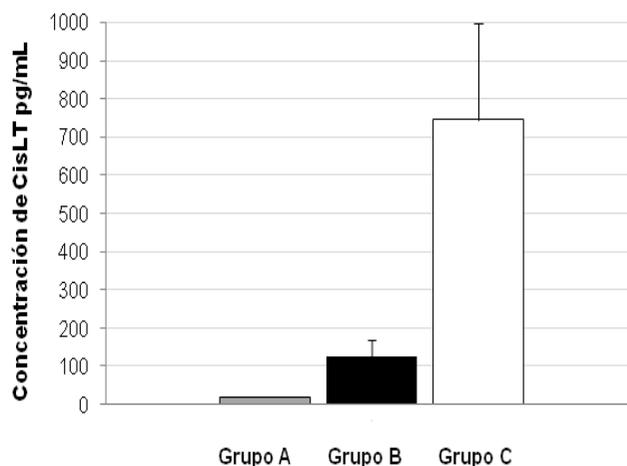
**Fig. 4.** Efecto del montelukast sobre la concentraci3n de Interleucina 12 (IL-12) en el exudado inflamatorio inducido por cristales de monourato s3dico de en el modelo de la bolsa de aire en ratones BALB/c. Histogramas representan la media  $\pm$  2DE de la concentraci3n (pg/mL) de IL-12 en el exudado de 7 ratones BALB/c (n:7) del grupo B (inyecci3n dorsal de monourato s3dico y soluci3n fisiol3gica vía oral) del grupo A (soluci3n fisiol3gica por vía oral e inyecci3n dorsal) y del grupo C (administraci3n de MK por vía oral e inyecci3n dorsal de monourato s3dico). B vs A y B vs C  $P < 0,05$ .

La Figura 5 muestra el efecto del MK sobre la concentraci3n de LTB4 en el exudado inflamatorio inducido por MUS. La concentraci3n de LTB4 en el exudado inflamatorio del grupo B (MUS) mostr3 un valor de  $39,4 \pm 4,4$  pg/mL. La administraci3n de MK (grupo C) redujo significativamente ( $p < 0,05$ ) la concentraci3n de LTB4 ( $24,5 \pm 9,1$  vs  $39,4 \pm 4,4$  pg/mL) alcanzando una disminuci3n de 79,3%. Al comparar las concentraciones de LTB4 en el exudado inflamatorio de los grupos de ratones que recibieron MK (grupo C) y soluci3n fisiol3gica (grupo A) ( $20,6 \pm 4,4$  pg/mL) no hubo diferencia estadísticamente significativa.



**Fig. 5.** Efecto del montelukast sobre la concentraci3n de Leucotrieno B4 (LTB4) en el exudado inflamatorio inducido por cristales de monourato s3dico en el modelo de la bolsa de aire en ratones BALB/c. Histogramas representan la media  $\pm$  2DE de la concentraci3n (pg/mL) de LTB4 en el exudado de 7 ratones BALB/c (n:7) del grupo B (inyecci3n dorsal de monourato s3dico y soluci3n fisiol3gica vía oral) del grupo A (soluci3n fisiol3gica por vía oral e inyecci3n dorsal) y del grupo C (administraci3n de MK por vía oral e inyecci3n dorsal de monourato s3dico). B vs C y B vs A  $P < 0,05$ .

La Figura 6 muestra el efecto del MK sobre la concentraci3n de CisLT (LTC4, LTD4 y LTE4) en el exudado inflamatorio inducido por MUS. La concentraci3n de CisLT en el exudado inflamatorio del grupo B (MUS) fue  $126 \pm 44$  pg/mL. En presencia de MK (grupo C) se observa una concentraci3n 5,9 veces mayor ( $745,2 \pm 252,5$  vs  $126 \pm 44$  pg/mL.  $p < 0,05$ ) de cistLT que la observada en el grupo B (MUS). La concentraci3n de CisLT en presencia de MUS (grupo B) fue significativamente mayor ( $126 \pm 44$  vs  $20,6 \pm 0,9$  pg/mL.  $p < 0,05$ ) que la observada en presencia de soluci3n fisiol3gica (grupo A).



**Fig 6.** Efecto del montelukast sobre la concentraci3n de (CisLT) en el exudado inflamatorio inducido por cristales de monourato s3dico en el modelo de la bolsa de aire en ratones BALB/c. Histogramas representan la media  $\pm$  2DE de la concentraci3n (pg/mL) de cisteinil leucotrienos en el exudado de 7 ratones BALB/c (n:7) del grupo B (inyecci3n dorsal de monourato s3dico y soluci3n fisiol3gica vía oral) del grupo A (soluci3n fisiol3gica por vía oral e inyecci3n dorsal) y del grupo C (administraci3n de MK por vía oral e inyecci3n dorsal de monourato s3dico). B vs A y B vs C  $P < 0,05$ .

## DISCUSI3N

En el presente trabajo se estudi3 el efecto del MK, sobre las concentraciones de IL-6, IL-12, LTB4 y CistLT entre los cuales figura el LTD4, en el modelo de la bolsa de aire de artritis gotosa mrida, con el prop3sito de comprender los mecanismos antiinflamatorios de este fármaco en dicho modelo que involucran, además del efecto antag3nico de leucotrienos, la síntesis de interleucinas y otros mediadores de la inflamaci3n.

Los resultados muestran que la administraci3n previa de MK, por vía oral, en los ratones que se induce el un proceso inflamatorio, disminuye de manera significativa las concentraciones de IL-6, IL-12 y LTB4, importantes en el desarrollo de la fisiopatología causada por el dep3sito de cristales de monourato s3dico especialmente LTB4 (8), debido a que es un potente agente quimioatrayente de los neutr3filos, que facilita la interacci3n de estas células con el endotelio y potencia su agregaci3n y degranulaci3n, en el lugar del dep3sito de los cristales de monourato s3dico, promoviendo la liberaci3n de enzimas lisosomales, ERO activaci3n factores de transcripci3n y producci3n de diversas

moléculas proinflamatorias, entre las cuales figuran la IL-12 así como también la IL6, que participa en la destrucción ósea (7-10). Sin embargo el montelukast aumenta las concentraciones de CistLT, en el exudado inflamatorio, lo que sugiere que el efecto antiinflamatorio de este fármaco no se limita a la inhibición competitiva del receptor de LTD4, lo cual condiciona el aumento de las concentraciones de CistL (LTD4, LTA4 y LTE4) en el exudado inflamatorio en ratones que recibieron MK. Así mismo, otros modelos clínicos o experimentales muestran que el MK disminuye el recuento de polimorfonucleares (21), eosinófilos (22), y la quimiotaxis de monocitos (33), así como también, la síntesis y generación de IL-6, IL-12, TNF $\alpha$ , IL-8, MCP-1, IL-17 (23-25) e inhibe la actividad del factor de transcripción nuclear NF-KB y de la proteína quinasa MAPKp38, fundamentales en los procesos inflamatorios (23-25). Dicho efecto parece estar relacionado con la inhibición, por parte de MK, de la actividad de la enzima 5 lipooxigenasa (5-LO) (26), que además de estar involucrada en la producción de LTB4, participa junto a este último, en la generación de especies reactivas del oxígeno (ERO). Estos últimos mediadores inflamatorios, por sí mismos, participan en el control de la actividad de NF-KB y MAPKp38 mencionados anteriormente, sobre diferentes tipos de células sometidas a diferentes estímulos antigénicos (27-29). Adicionalmente, se ha reportado que MK inhibe, de manera dependiente de la dosis, la generación de ERO, LTB4, elastasa y, sobre todo, induce aumento de adenosin monofosfato cíclico (AMPc) y disminución de Ca<sup>2+</sup> intracitoplasmático en neutrófilos (34-35). Estos segundos mensajeros, como se sabe, tienen a su vez un amplio espectro regulador de la respuesta inmunitaria, debido a que modulan la producción de citocinas, enzimas y factores de transcripción relacionados con la síntesis de mediadores proinflamatorios (36-39). En este aspecto, se sabe que la enzima fosfodiesterasa (PDE) participa en la hidrólisis y disminución de la concentración del AMPc intracelular durante la cascada de señalización celular (37,38), lo que permitiría plantear la posibilidad de que el efecto farmacológico del MK, en el modelo experimental utilizado, se deba a una inhibición de la actividad de la enzima fosfodiesterasa (PDE). Esto traería como consecuencia, junto a la disminución del LTB4, que sea afectada la producción de ERO y factores de transcripción que participan en la síntesis y generación de IL-6 e IL-12 cuya concentración se observa muy disminuida (70 a 100% de reducción) por la administración de MK en el modelo experimental de artritis gotosa. Esto proporciona información adicional sobre los mecanismos antiinflamatorios de acción de este fármaco.

El conjunto de estos hallazgos permiten concluir que el MK, en el modelo murino de artritis gotosa, muestra un gran efecto antiinflamatorio con potencial beneficio en el tratamiento, no solamente de enfermedades alérgicas, sino también en otras enfermedades inflamatorias como la artritis gotosa. Además, es un medicamento que tiene pocos efectos secundarios lo que facilitaría un mejor control terapéutico de dichas enfermedades.

**Agradecimientos.** Los autores agradecen a todo el personal investigador así como al personal técnico de la Unidad de Investigaciones en Inmunología (UNIVENIN) por el apoyo prestado durante la realización del presente trabajo.

#### REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Grassi W, De Angelis R. Clinical features of gout. *Reumatismo* 2011; 63 (4):238-45.
2. Tausche A, Jasen T, Schroder , Bornstein SR, Aringer M, Muller-Lanner U. Gout-Current Diagnosis and treatment. *Dtsch Arztebl Int* 2009; 106(34-35): 549-555.
3. Chilappa C, Aronow W, Shapiro D, Sperber K, Palet U, Ceniza J. Gout and hyperuricemia. *Compr Ther* 2010; 36: 3-13.
4. Martínón F, V Petrilli , Tardivel A , J Tschopp . Gout-associated uric acid crystals activate the NALP3 inflammasome. *Nature* 2006; (7081):237-241.
5. Gonzales EB. An update on the pathology and clinical management of gouty arthritis. *Clin Rheumatol* 2012; 31(1):13-21.
6. Cronstein B, Sunkureddi P. Mechanistic aspects of inflammation and clinical management of inflammation in acute gouty arthritis. *J Clin Rheumatol* 2013; 19(1):19-29.
7. Ea H. Mechanism of gout inflammation. *Presse Med* 2011; 40:836-843.
8. Rae SA, Davidson E, Smith M. Leukotriene B4, an inflammatory mediator in gout. *Lancet* 1982; (8308):1122-1124.
9. Inokuchi T, Moriwaki Y, Tsutsui H, Yamamoto A, Takahashi S, Tsutsumi Z, et al. Plasma interleukin (IL)-18 (interferon-gamma-inducing factor) and other inflammatory cytokines in patients with gouty arthritis and monosodium urate monohydrate crystal-induced secretion of IL-18. *Cytokine* 2006; 33(1):21-27.
10. Pérez S. Inmunopatogenia de la gota. *Rev Chil Reumatol* 2008; 24 (3): 133-137.
11. Perez F, Calabozo M, Piojoan J, Herre A, Rubial A. Effect of urate-lowering therapy on the velocity of size reduction of tophus in chronic gout. *Arthritis Rheum* 2002; 47 (4): 356-360.
12. Ahern M, Reid C, Gordon T, McCredie M, Brooks PM, Jones M: Does Colchicine work? The results of the first controlled study in acute gout. *Aust N Z J Med* 1987; 17:301-304.
13. Dalbet h N, Lauterio T, Wolfe H. Mechanism of action of colchicine in the treatment of gout. *Clin Ther* 2014; 36 (10):1465-1479.
14. Sutaria S, Katbamna R, Underwood M: Effectiveness of interventions for the treatment of acute and prevention of recurrent gout- a systematic review. *Rheumatology* 2006; 45:1422-1431.
15. Janssens H, Janssen M, van de Lisdonk E, van Riel P, van Weel C: Use of oral prednisolone or naproxen for the treatment of gout arthritis: a double-blind, randomized equivalence trial. *Lancet*: 2008; 371: 1854-1860.
16. Robinson P, Horsburgh S. Gout: joints and beyond, epidemiology, clinical features, treatment and co-morbidities. *Maturitas* 2014; 78(4):245-251.
17. Riccioni G, Di Ilio C, Conti P, Theoharides T, D'orazio N. Advances in therapy with antileukotriene drugs. *Ann Clin Lab Sci* 2004; 34 (4):379-387.

18. Jones T, Labelle M, Chamion E, Charette L, Evans J, Ford-Hutchinson AW, et al., Pharmacology of montelukast sodium (Singulair tm), a potent and selective leukotriene D4 receptor antagonist. *Can J Physiol Pharmacol* 1995; 73(2):191-201.
19. Paggiaro P, Bacci E. Montelukast in asthma: a review of its efficacy and place in therapy. *Ther Adv Chronic Dis* 2011; 2(1):47-58.
20. Pacheco Y, Freymond N, Devouassoux G. Impact of montelukast on asthma associated with rhinitis, and other triggers and co-morbidities. *J Asthma* 2014; 51(1):1-17.
21. Ponce L, Arjona M, Blanco G, Alvarez S, Arcila E, Ortega A, et al., The effect of montelukast in a model of gouty arthritis induced by sodium monourate crystals. *Invest Clin* 2011; 52(1):15-22.
22. Wu SH, Liao PY, Chen XQ, Yin PL, Dong L. Add-on therapy with montelukast in the treatment of Henoch Schonlein Purpura. *Pediatr Int* 2014; 56 (3):315-322.
23. Maeba S, Ichiyama T, Ueno Y, Makata H, Matsubara T, Furukawa S. Effect of montelukast on nuclear factor kappaB activation and proinflammatory molecules. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005; 94 (6):670-674.
24. Tahan F, Jazrawi E, Moodley T, Rovati G, Adcock I. Montelukast inhibits tumour necrosis factor-alpha-mediated interleukin-8 expression through inhibition of nuclear factor kappa B p65 associated histone acetyltransferase activity. *Clin Exp Allergy* 2008; 38 (5):805-811.
25. Zhou C, Shi X, Huang H, Zhu Y, Wu Y. Montelukast attenuates neuropathic pain through inhibiting p38 mitogen-activated protein kinase and nuclear factor-kappa B in a rat model of chronic constriction injury. *Anesth Analg* 2014; 118(5):1090-1096.
26. Ramirez R, Caiaffa MF, Tursi A, Haeggstrom J, Macchia L. Novel inhibitory effect on 5.lipoxygenase activity by the antiasthma drug montelukast. *Biochem Biophys Res Commun* 2004; 324 (2):815-821.
27. Zhao Y, Wang W, Wang Q, Zhang X, Ye L. Lipid metabolism enzyme 5-LOX and its metabolite LTB4 are capable of activating transcription factor NF-κB in hepatoma cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2012; 418(4):647-651.
28. Sánchez G, Gómez H , Vidal C, Martín V, Blanco C, Muñoz G, et al., Leukotriene B4 enhances the activity of nuclear factor-kappaB pathway through BLT1 and BLT2 receptors in atherosclerosis. *Cadiovasc Res* 2009; 1;81(1):216-225.
29. Corsini E, Galbiati V, Nikitovic D, Tsatsakis A. Role of oxidative stress in chemical allergens induced skin cells activation. *Food Chem Toxicol* 2013; 61:74-81.
30. Pérez E, Villalón M, Barreto G, Borges P, Mendoza R. Normas para la utilización de animales en investigación. Código de ética para la vida 2011; 61-67
31. Edwards J, Sedgwick A, Willoughby D. The formation of a structure with the features of synovial lining by subcutaneous injection of air: an *in vivo* tissue culture system. *J Phatol* 1980; 134:147-156.
32. Denko CW, Whitehouse MW. Experimental inflammation induced by natural occurring microcrystalline salts. *J Rheumatol* 1976; 3:54-57.
33. Hung CH, Li CY, Hua YM, Chen CJ, Yang KD, Jonq YJ. Effects of leukotriene receptor antagonists on monocyte chemotaxis, p38 ana cytoplasmic calcium. *Pediatr Allergy Immunol* 2006; 17 (4):250-258.
34. Anderson R, Theron AJ, Gravett CM, Steel HC, Tintiger GR, Feldman C. Montelukast inhibits neutrophil pro-inflammatory activity by a cyclicAMP-dependent mechanism. *Br J Pharmacol* 2009; 156 (1):105-115.
35. Gravett C, Theron A, Steel H, Tintiger G, Cockeran R, Feldman C, et al., Interactive inhibitory effects of formoterol and montelukast on activated human neutrophils. *Eur Respir J* 2010; 36 (6):1417-1424.
36. Moore A, Willoughby D. The role of cAMP regulation in controlling inflammation. *Clin. Exp.Immunol* 1995; 101, 387-389.
37. Guyton A, Hall J. Introducción a la endocrinología. En: Guyton A. Fisiología Médica. Elsevier España. 2011 12a Edición. 34: 881-893.
38. Gerlo S, Verdood P, Kooijman R. Modulation of cytokine production by cyclic adenosine monophosphate analogs in human leukocytes. *J Interferon Cytokine Res*: 2010; 30:883-891.
39. Rueda C, Velilla P, Rojas M, Rugeles M. AMPc: una molécula clave en los eventos de regulación inmune y en el control de la replicación del VIH. *Infectio*. 2012; 16 (1): 59-71

## Rabdomiólisis e injuria renal aguda en adolescente con Síndrome Nefrótico en debut

Rabdomyolysis and acute renal injury in adolescents with Nephrotic Syndrome in debut

Maryelin Duno<sup>1</sup>, Nubia Rivera<sup>2</sup>, Angie Rodríguez<sup>3</sup>, Ruth Salas<sup>4</sup>

### RESUMEN

La rabdomiólisis es una patología poco frecuente en la edad pediátrica que puede llegar a causar insuficiencia renal aguda. El Síndrome Nefrótico se presenta frecuentemente en la edad preescolar, a predominio del sexo masculino; considerándose como factores de mal pronóstico el debut fuera de este rango de edad, falla renal aguda, hipertensión arterial y hematuria. A continuación, se describe un caso clínico de adolescente masculino quien ingresó a la emergencia pediátrica por presentar insuficiencia renal aguda secundaria a rabdomiólisis, durante su hospitalización presento síndrome nefrótico con signos de mal pronóstico lo que ameritó realizar hemodiálisis, biopsia renal aguda e inicio de tratamiento corticoesteroides.

**Palabras clave:** Rabdomiólisis, insuficiencia renal aguda, síndrome nefrótico.

### ABSTRACT

Rhabdomyolysis is a rare condition in children that can cause acute renal failure. Nephrotic syndrome often occurs in preschool age, predominantly male subjects; debut outside this age range, acute renal failure, hypertension and hematuria are considered as factors for a poor prognosis. A clinical case of a male teen is described, who was admitted in the pediatric emergency presenting acute renal failure secondary to rhabdomyolysis. During hospitalization he presented nephrotic syndrome with signs of a poor prognosis requiring hemodialysis, acute renal biopsy and initiation of corticosteroid therapy.

**Key words:** Rhabdomyolysis, acute renal failure, nephrotic syndrome.

### INTRODUCCIÓN

La Rabdomiólisis es un síndrome caracterizado por la necrosis de las células musculares estriadas y la liberación al torrente circulatorio de electrolitos, mioglobina y proteínas del sarcoplasma, creatinfosfocinasa (CPK), láctico deshidrogenasa (LDH), transaminasa glutámico oxalacética (GOT) y transaminasa glutámico-pirúvica (GPT).. Se describe con la tríada de: debilidad muscular, mialgias y orinas coléricas (1-6). Las causas más frecuentes de rabdomiólisis, tanto en niños como en adultos, son las secundarias a traumatismo o compresión muscular, seguidas de aquellas por esfuerzos musculares y alteraciones metabólicas (5-11). Todas las causas comparten una patogenia común: la lesión traumática del sarcolema con depleción de ATP en el miocito y destrucción de la célula muscular por el aumento del calcio intracelular y la consiguiente contracción muscular persistente, la disfunción mitocondrial, la producción de especies de oxígeno y la activación de proteasas dependientes del calcio (6,7). En situaciones donde hay una rabdomiólisis masiva, elementos endógenos como la mioglobina, obstruyen los túbulos y/o puede causar efectos tóxicos directos en el riñón (11-13).

Recientes evidencias señalan como causa fundamental la injuria oxidativa por la mioglobina y la liberación del hierro con su consecuente generación de peroxidación lipídica, la cual propaga el daño tisular. Hay quimiotaxis de neutrófilos con presencia de inflamación local y perpetuación del daño y, posteriormente, daño por reperfusión, causando vasoconstricción renal, llegando a causar injuria renal aguda (4, 10).

Este es un síndrome clínico muy amplio en el que se produce un fallo brusco de las funciones del riñón. Abarca desde muy sutiles alteraciones hidroelectrolíticas hasta la necesidad de terapia sustitutiva (9, 10, 11, 15,16). La patogenia se describe como una interacción entre el agente desencadenante, no siempre hipoperfusión y la respuesta individual que depende de la susceptibilidad del paciente. De esta forma se pone en marcha un proceso de producción y liberación de mediadores inflamatorios y antiinflamatorios, causando una disfunción endotelial. A nivel renal, los trastornos que se desencadenan alteran la función glomerular y/o tubular, dando lugar a alteraciones hidroelectrolíticas (17, 18).

La causa más común de IRA renal en centros hospitalarios es la transformación de la IRA prerrenal a necrosis tubular

<sup>1</sup>Pediatra Magister en Nutrición del Hospital Universitario "Dr. Ángel Larralde". Bárbula - Estado Carabobo.

<sup>2</sup>Nefrólogo Pediatra del Hospital Universitario "Dr. Ángel Larralde". Bárbula - Estado Carabobo.

<sup>3</sup>Pediatra Puericultor del Hospital Universitario "Dr. Ángel Larralde". Bárbula - Estado Carabobo.

<sup>4</sup>Endocrino Pediatra del Hospital Universitario "Dr. Ángel Larralde". Bárbula - Estado Carabobo.

**Autor de Correspondencia:** Maryelin Duno

**E-mail:** maryelin.duno@hotmail.com

**Recibido:** 23-05-2016 **Aprobado:** 04-11-2016

aguda después de una prolongada hipoperfusión renal (12). A largo plazo se produce un daño renal con fibrosis túbulo intersticial, también desencadenada por la liberación de mediadores (15).

Actualmente, la etiología extrarrenal es la principal causa de IRA (aproximadamente 80%), pero también todo tipo de infecciones, sepsis e insuficiencia cardíaca pueden causar IRA (15). Los nefrotóxicos son otro factor etiológico importante en IRA y entre ellos se describe la mioglobina producto de una rabdomiólisis intensa (13).

Los criterios diagnósticos del Síndrome Nefrótico según el International Study of Kidney Disease in Children (ISKDC): proteinuria > 40 mg/m<sup>2</sup> por hora, hipoalbuminemia < 2.5 g/dL, edema e hipercolesterolemia > 200 mg/dL. La manifestación cardinal del Síndrome Nefrótico es la proteinuria masiva (12, 18-20). La incidencia global del síndrome nefrótico en pediatría es de 2 a 7 casos por 100.000 habitantes en la población general, y la prevalencia en niños menores de 16 años de edad es de 15 casos por 100.000 habitantes. Suele aparecer principalmente en niños de dos a seis años; en el género masculino, con el doble de frecuencia que en el femenino (2:1) (20-23). El síndrome nefrótico con lesión de cambios mínimos puede asociarse a injuria renal aguda reversible. La primera descripción fue realizada en 1966 por Chamberlain y cols; su frecuencia oscila entre 0,8% en niños, en 3% de los adultos pero hasta ahora los mecanismos fisiopatológicos no han sido cabalmente explicados (24,25).

### CASO CLÍNICO

Adolescente masculino 13 años + 11 meses de edad, natural y procedente de la localidad; cuya madre refiere inicio de enfermedad actual el día 16/09/15 cuando presenta evacuaciones líquidas sin moco ni sangre en N° 3. Luego realiza ejercicio físico (práctica de natación 2 horas de duración) y el día 17/09/15 presenta 2 episodios de vómitos de contenido alimentario, precedido por náuseas, mialgias y dolor abdominal difuso de fuerte intensidad, motivo por el cual acude a un facultativo el cual valora y solicita paraclínicos donde se evidencia elevación de niveles de Urea, Creatinina y enzimas musculares, motivo por el cual es referido a este centro, donde se evalúa y se decide su ingreso el 19/09/2015 bajo los diagnósticos de 1) Insuficiencia renal aguda. 2) Rabdomiólisis. Antecedentes pertinentes positivos: atleta de alta resistencia con 10 años de trayectoria, Graffar III, Dieta acorde a su edad, fiebre en 2 oportunidades, 15 días previos a su ingreso. Al examen físico: temperatura corporal 37°C, frecuencia cardíaca 90 lpm, frecuencia respiratoria 18 rpm, tensión arterial 113/78 mmHg, Peso: 71kg, Talla: 174cm, SC: 1,68 m<sup>2</sup>. Peso anterior\*: 59 kg p 75-90 IMC\*: 19.4 p 50-75. Paciente en Regulares condiciones generales, con palidez cutánea mucosa, llenado capilar de 3 segundos y edema que deja fóvea en miembros inferiores. Laboratorio de ingreso del día 18/12/2015: BUN: 59 mg/dL Urea 144 mg/dL, Creatinina 4,5 mg/dL CK 379 UI CKMB 31 UI, Depuración de creatinina 22 mL/min; uroanálisis proteína

3+, hemoglobina trazas, leucocitos 20-22xcampo, hematíes 2xcampos, bacterias abundantes, cilindros granulados. Se realizó ecosonograma abdominal reportando trastorno parenquimatoso Grado II Tipo I con pirámides prominentes, aumento de la ecogenicidad sin alteración de la relación cortico medular, Z score RD +2,1 DS RI +2,6 DS. Muy discreta cantidad de líquido libre en cavidad abdomino pélvica. Hepatomegalia leve.

Se ingresa con hidratación parenteral más alcalinización y se evidencia oligoanuria, edema, hipertensión arterial, orinas espumosas, retención de azoados, motivo por lo cual se decide iniciar sesión de hemodiálisis y completar estudios de laboratorio con perfil lipídico, proteínas totales y fraccionadas, proteinuria, perfil inmunológico y serología viral.

Se realizó control de laboratorio el 20/09/2015: BUN: 41 mg/dL, Urea 87 mg/dL, Creatinina: 2.8 mg/dL, TGO: 49 UI, TGP: 38 UI, Na: 135 mEq/L, K: 5,1mEq/L, proteínas totales: 3 g/dL, Albúmina: 1,8 g/dL, Col: 454, Tg 484, CK: 158 UI CKMB 24UI. Uroanálisis: Proteínas: 2+ Hemoglobina: 2+ hematíes: 7-9 x campo (eumórficos) Cilindros Granulosos Hialinos. Inmunológicos (ANA/Anti-DNA) Negativos. Serología Hepatitis B, Hepatitis C, Virus de inmunodeficiencia humana y VDRL negativos. Inmunoglobulinas M y G para citomegalovirus negativos, I inmunoglobulinas M y G para Epstein Barr positivos.

Se recibe laboratorio el día 21/09/2015 evidenciando proteinuria en rango nefrótico (188 mg/m<sup>2</sup>/h), hipoalbuminemia, hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia. Se hace el diagnóstico de Síndrome Nefrótico en Debut y se inician bolus de solumedrol (600 mg/mt2/dosis), ARA2, IECA y protectores mesangiales. Se realiza 2ª sesión de hemodiálisis.

El día 23/09/2015. Valoración Cardiovascular con hallazgos dentro de límites normales y biopsia renal percutánea reportando lesión glomerular mínima. Necrosis tubular aguda. Fibrosis intersticial moderada con formación de pequeñas cicatrices, atrofia multifocal de túbulos, moderado inflamatorio linfocitario. Se evidencia descenso de urea y creatinina de manera progresiva, recuperación de diuresis y normalización de cifras tensionales. Se asocia al diagnóstico flebitis en miembro superior izquierdo y se inicia antibioticoterapia con Vancomicina. Egresada por evolución clínica satisfactoria el 29/09/2015. Tratamiento vía oral: Prednisona 80mg, Enalapril 5mg, Losartan 50mg, Maxepa 500 Ud, Vitamina E 400 Ud, Farma D 1000 Ud.

### DISCUSIÓN

En pediatría la rabdomiólisis es una entidad poco frecuente, de incidencia desconocida debido a que la clínica puede ser sutil (1, 2, 4, 8). Probablemente la incidencia de esta enfermedad y su complicación de falla renal aguda esté subestimada (8, 14). Además la presencia de síndrome

nefrótico en debut asociada a ésta no está descrito en la bibliografía médica a nivel mundial,

La literatura nacional describe, en un estudio multicéntrico realizado en quince servicios de nefrología pediátrica, que el síndrome nefrótico tiene una incidencia de uno a dos casos por cada 100.000 habitantes, más frecuente en la edad preescolar y género masculino (25-28). En este caso clínico se observa que el paciente es un adolescente masculino que presentó un fallo renal agudo secundario a rabdomiólisis, que amerita hemodiálisis y que durante este periodo hace el debut del síndrome nefrótico con signos de mal pronóstico, lo que no concuerda con los estudios pediátricos realizados en Venezuela. La literatura describe como factores de mal pronóstico: hematuria microscópica o macroscópica, hipertensión arterial, insuficiencia renal en el período de edema y debut fuera de la edad preescolar. El paciente descrito presentó todos estos factores, siendo estos criterios indicación para la realización de biopsia renal percutánea, necesaria para clasificar su lesión histológica (19, 22, 24, 29).

No existe una literatura que describa que el síndrome nefrótico sea desencadenado por rabdomiólisis. Sin embargo, puede ocurrir que un paciente con síndrome nefrótico llegue a desencadenar insuficiencia renal aguda secundaria a rabdomiólisis.

Es posible que la fisiopatología descrita del síndrome nefrótico se deba a isquemia renal, aunque hasta ahora se ha asociado a otros factores como hipovolemia secundaria a hipoalbuminemia, edema intersticial severo y obstrucción tubular y, por lo tanto, al realizar un ejercicio intenso el paciente es susceptible a nefrotoxicidad por la acumulación de mioglobina en los túbulos renales produciendo insuficiencia renal aguda (12-14, 24, 25, 30).

La patogenia de la insuficiencia renal aguda es de carácter multifactorial, ya que participan factores hemodinámicos e intrarrenales, entre ellos: a) la hipovolemia secundaria a la hipoalbuminemia y la disminución de la presión oncótica del plasma conllevan a la reducción del filtrado glomerular y b) la necrosis tubular aguda isquémica, originada por hipovolemia prolongada, es la lesión más frecuentemente observada en estos pacientes (29, 30, 31).

El pronóstico del paciente depende de la situación basal a nivel general y renal, del agente desencadenante y de la duración de la insuficiencia renal aguda. Al valorar el riesgo individual de cada paciente de padecer insuficiencia renal aguda, se puede realizar un buen manejo e influir en su evolución, mejorando su pronóstico (14, 15). A diferencia de este paciente que, a pesar de tener un buen manejo, su pronóstico es reservado, debido a que presentó rabdomiólisis complicándose con falla renal aguda. Además, presentó síndrome nefrótico con factores de mal pronóstico cuyo hallazgo histológico fue lesión glomerular mínima, necrosis tubular aguda con fibrosis intersticial moderada y formación

de pequeñas cicatrices. Esto puede conducir una respuesta cortico dependiente o cortico resistente. El análisis de este caso sugiere la necesidad de controles estrictos y sucesivos por pediatría y nefrología en vista que pudiese evolucionar a enfermedad renal crónica terminal.

## CONCLUSION

La rabdomiólisis es un síndrome clínico poco frecuente en pediatría, siendo el fracaso renal agudo una de sus complicaciones más importantes; pero no así, la asociación con presencia de síndrome nefrótico.

Su presencia conlleva la realización de biopsia renal en vista de ser un factor de mal pronóstico. Pacientes con esta complicación son sensibles a los esteroides; que deben ser administrados lo más pronto posible en un esquema adecuado.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Pérez M, Roiz J, Díaz M. Rabdomiólisis inducida por el ejercicio. *Medifam*. 2001; 11(9): 92-95.
2. Mastro I, Montes A, Escudero M, Hernández B, Fernández P. Rabdomiólisis grave secundaria a deshidratación hipernatémica. *Rev. chil. Pediatr*. 2015 86(4): 279-282.
3. Ortega A. Actualización en rabdomiólisis. *Bol. SPAO* 2011; 5 (2): 63-70.
4. Brown C, Roque S, Hernández M, Quintero W. Insuficiencia renal aguda secundaria a rabdomiólisis producida por propofol. *RevCiencMéd Pinar Río*. 2014; 18(6): 1118-1124.
5. Wilfred S, Pant S, Kharoshah M, Senthilkumaran S, Riaz N, Menezes R. Can rhabdomyolysis be a cause of sudden death in young athletes? *Medical Hypotheses*. 2011; 77:935-936.
6. Torres J, D. Coca A, Domínguez A, Chamizo M. Rabdomiólisis tras la práctica de spinning: una asociación peculiar. *RevAndalMed Deporte*. 2016; 9(2):91-94.
7. Mannix R, Tan M, Wright R, Baskin M. Acute pediatric rhabdomyolysis: Causes and rates of renal failure. *Pediatr*. 2006; 118(5):2119-2125.
8. Elsayed E, Reilly R. Rhabdomyolysis: A review, with emphasis on the pediatric population. *PediatrNephrol*. 2010; 25:7-218.
9. Nieto J, Vega J, Serna L. Insuficiencia renal aguda inducida por rabdomiólisis. 2016; *Latreia*. 29(2): 157-169.
10. Videá E, Bonilla N, Maradiaga E. Lesión Renal Aguda por Rabdomiólisis secundario a ejercicio extenuante: re-por-te de un caso. *RevHispcCienc Salud*. 2016; 2(1): 89-93.
11. Selewski D, Symons J. Acute Kidney Injury. *Pediatric in Rev*. 2014; 35 (1).
12. Rodillo E, Pedraza L, Moënn K, Castiglioni C. Rabdomiólisis inducida por ejercicio en adolescentes Chilenos. *Rev. Chil. Psiquiatr. Neurol. Infanc. Adolesc*. 2011; 22(3):213-220.
13. Ventura E, Ortega A, Silvestre A. Rabdomiólisis, mioglobulinuria e injuria renal aguda inducida por el ejercicio: reporte de un caso en el Centro Médico Boliviano Belga. *GacMed Bol* 2014; 37 (1): 27-30.

14. Montserrat A, Angustias F. Daño renal agudo. *Protocdiagn ter pediatr.* 2014; 1:355-1371.
15. Bellomo R, Kellum J, Mehta R, Palevsky P. Acute Dialysis Quality Initiative workgroup. Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care.* 2004; 8(4):204-212.
16. Vande W, Mauel R, Raes R, Vandekerckhove K, Donckerwolcke R. ARF in children with minimal change nephrotic syndrome may be related to functional changes of the glomerular basal membrane. *Am J Kidney Dis* 2004; 43(3): 399-404.
17. Stellato T, Cappelleri A, Farina M, Pisano L, Scanziani R, Meroni M et al. Severe reversible acute renal failure in idiopathic nephrotic syndrome. *J Nephrol* 2010; 23(6):717-24.
18. International Study of Kidney Disease in Children: Minimal change nephrotic syndrome in children. *Pediatr* 1984;(73):497-505.
19. Peña A, Mendizabal S. Síndrome nefrótico en la edad pediátrica. En: *Protocolos Diagnósticos Terapeúticos de la AEP: Nefrol Pediatr.* 2008; (14):154-168.
20. Ríos M, Patiño G. Características del síndrome nefrótico primario en edades no habituales, en un hospital pediátrico de tercer nivel en Guadalajara, Jalisco, México. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2011; 68 (4):271-277.
21. Román E. Síndrome nefrótico pediátrico. *Protocdiagn ter pediatr.* 2014;(1):283-301.
22. Garín EH. Síndrome Nefrótico por nefropatía de lesiones mínimas. En García Nieto V, Santos F. *Nefrol pediatr. Aula Médica.* 2006; (27):303-312.
23. Hevia P, Nazalb V, Rosatia M, Quiroz L, Alarcónd C, Márqueze S et al. Síndrome nefrótico idiopático: recomendaciones de la Rama de Nefrología de la Sociedad Chilena de Pediatría. Parte 1. *Rev Chil Pediatr.* 2015; 86(4):291-298.
24. Orta N, Moriyon J, Ariza M, Domínguez L, López M, Caviedes N et al. Epidemiología de las Enfermedades renales en niños en Venezuela. *Arch Ven Puer y Ped.* 2001; 64(2): 76-86.
25. Orta N, López m, Moriyon JC, Chávez JB. Renal diseases in children in Venezuela. *Pediatric Nephrol* 2002; 17(7): 566-570.
26. Orta N, Coronel V, Lara E, Dominguez L, Uviedo C, Fajardo A, Lunar Y et al. Terapia con micofenolato de mofetilo en niños con síndrome nefrótico idiopático córtico resistente. *Arch Ven Puer y Ped* 2010; 73(3): 11-14.
27. Urdaneta-Carruyo E, Guilarte-Gallardo L, Angulo-Adriana L, Urdaneta-Contreras V. Síndrome nefrótico: Particularidades clínicas e histopatológicas en 58 niños. *Rev Mex Pediatr* 2009; 76(1): 5-8.
28. Urdaneta-Carruyo E, Flores D, Urdaneta A, Valero J, Alvarez L, Matheus Y. Injuria renal aguda reversible en un niño con síndrome nefrótico idiopático. *Rev Mex Pediatr* 2012; 79(4): 179-182.
29. Mehta R, Kellum J, Shah S, Molitoris B, Ronco C, Warnock D et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care.* 2007; 11 (2):31.
30. Millán I, Torre A, Picazo M, Martínez Ara J. Fracaso renal agudo reversible en síndrome nefrótico por mínimos cambios glomerulares. *Nefrol.* 2001; 21(4): 413-415.
31. Moreno J, Yuste C, Gutiérrez E, Sevillano A, Rubio A, Amaro J et al. Haematuria as a risk factor for chronic kidney disease progression in glomerular diseases: A review. *Pediatr Nephrol.* 2016; 31:523-533.




# Salus

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

Volumen 20 - N° 3 - Año 2016

<p><b>Presidente del Consejo Superior</b> José Corado</p> <p><b>Editora</b> Marisol García de Yegüez</p> <p><b>Co-Editor</b> Germán González</p> <p><b>Asesor Técnico</b> Milagros Espinoza</p> <p><b>Miembros</b> Amarilis Guerra Harold Guevara Yalitz Aular Belén Salinas Aldo Reigosa</p> <p><b>Salus Online</b> Ricardo Montoreano</p>	<p><b>Asesores</b> Mercedes Márquez - Cruz Manuel Aguilar - Wolfan Araque - María Jordán de Pelayo - Gladys Febres - Ricardo Montoreano - Julio González - Juan E. Ludert - Guillermo Wittembury - Michael Parkhouse César Pérez Maldonado - Esmeralda Vizzi</p> <p><b>Colaboradores</b> Jeannette Silva (Dpto. Idiomas UC) Mayra Rebolledo (webmaster)</p> <p><b>Correctores de Redacción y Estilo</b> Jeannette Silva Sioly Mora de Orta Luis Díaz</p> <p><b>Árbitros</b> Miembros del personal docente y de investigación de la Universidad de Carabobo y otras instituciones de educación superior.</p>
---	---

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

## Evaluación geriátrica integral: propuesta de un modelo de autnotificación del estado de salud

Comprehensive geriatric assessment: proposal of a model for self health status notification

Salvador Buccella, Riccardo Brandi

### RESUMEN

Con el objeto de proponer un método de evaluación geriátrica integral (EGI) fundamentado en el modelo de autnotificación del estado de salud utilizado en el estudio SABE (OPS/OMS), se hizo un estudio de corte transversal, descriptivo, muestra no probabilística conformada por 50 adultos mayores que aceptaron participar voluntariamente. 62% del sexo femenino, edad 72,62 años + 9,18. 48% estaba en pobreza relativa, 66% completó estudios básicos. 74% dependía de ingresos por pensiones, 98% padecía más de dos enfermedades; 38% estaban polimedicados, sobrepeso en 70%, la obesidad fue más frecuente en mujeres. 70% padecía hipertensión arterial, más frecuente en hombres. La autnotificación reportó depresión en 30%, dependencia para actividades básicas de la vida diaria (ABVD) en 12%, para actividades instrumentales de la vida diaria (AIVD) la dependencia 30%, ambas condiciones y la depresión fueron más frecuentes en mujeres. La aplicación conjunta del "mini mental state examination" (MMSE) y el "Pfeffer Functional Activities Questionnaire" (PFAQ) demostró déficit cognitivo en 8%, el riesgo de trastorno cognitivo en sujetos con dependencia fue 15 veces superior. Concluimos que la mayoría presentó condiciones de riesgo para fragilidad y/o dependencia. El modelo de autnotificación del estado de salud es: viable, no requiere entrenamiento especial, sencillo para su aplicación y corrección, y no recarga la actividad del médico, se recomienda su uso para la evaluación integral de adultos mayores en las consultas de atención primaria en salud.

**Palabras clave:** Evaluación geriátrica integral, aspectos psicosociales, envejecimiento, SABE, calidad de vida.

### ABSTRACT

In order to propose a method of comprehensive geriatric assessment (CGA) based on the model of self-reported health status used in the study KNOWS (PAHO / WHO), a cross-sectional, descriptive study was carried out, with a non-random sample of 50 older adults who voluntarily agreed to participate. 62% were female, age 72.62 years + 9.18. 48% were in relative poverty, 66% completed basic studies. 74% depended on pension income, 98% had more than two diseases; 38% were in polypharmacy, 70% overweight, obesity was more common in women. 70% had hypertension, more frequent in men. 30% reported depression in self-report, dependence for basic activities of daily living (ADLs) in 12%, for instrumental activities of daily living (IADL) dependence 30%, both conditions and depression were more frequent in women. Joint implementation of the "mini mental state examination" (MMSE) and the "Pfeffer Functional Activities Questionnaire" (PFAQ) showed cognitive deficit in 8.0%. Risk of cognitive impairment in subjects with dependence was 15 times higher. We conclude that most of the studied subjects presented risk factors for fragility and/or dependency. The self-reported health status model is feasible, it does not require special training, it is simple to implement and correct, it does not overload the physician. It is recommended for a comprehensive assessment of older adults in primary care medical visits.

**Key words:** Comprehensive geriatric assessment, psychosocial factors, aging, SABE, quality of life.

### RESUMEN

Hoy en día ya no se considera al envejecimiento únicamente como un proceso de involución fisiológica sino que, en sintonía con la definición de salud propuesta por la OMS el año 1948, abarca las esferas biológica, psicológica y social, por lo que para estudiar al envejecimiento se recomienda hacerlo desde una perspectiva holística, más allá del criterio de la edad. Este criterio clasifica como adulto mayor a las personas a partir de los 60 años edad. El envejecimiento humano individual resulta de la suma del envejecimiento primario, normal o intrínseco y el envejecimiento secundario, patológico o habitual. Ambos tienen como característica común la pérdida de la reserva funcional y en el secundario se manifiestan los problemas de salud de carácter crónico y generadores de discapacidad y dependencia (1,2).

En Venezuela, de acuerdo a los resultados del censo del año 2011, se aprecian cambios sugestivos de envejecimiento demográfico, con una tasa de crecimiento de 1,6%. En una población total de 27.150.095 habitantes, la distribución por edad indica una disminución porcentual del grupo de 0 a 14 años (27,6%), un aumento porcentual en los grupos de 15 a 64 años (66,6%) y, en el de 65 años y más (5,8%) para una

Facultad de Ciencias de la Salud. Unidad de Psicogeriatría Integral (UPGI). Departamento de Salud Mental, Universidad de Carabobo.

**Autor de Correspondencia:** Salvador Buccella

**E-mail:** smbuccella@uc.edu.ve

**Recibido:** 09-06-2016    **Aprobado:** 31-10-2016

edad media de 27 años de la población general y un índice de envejecimiento de 32,4%. En el año 2011 se reportó una proporción de 32,4 personas mayores de 59 años por cada 100 menores de 15 años (3).

Aunque el envejecimiento demográfico refleja el desarrollo económico y social de un país, la inversión de la pirámide poblacional favorece un aumento de la incidencia y prevalencia de aquellas enfermedades básicamente degenerativas que tienden en su evolución hacia frecuentes situaciones de incapacidad, con una mayor demanda de cuidados médicos a largo plazo y, en las que la edad avanzada es, per se, un importante factor de riesgo (4,5).

Para poder planificar programas de prevención del envejecimiento secundario y promover un envejecimiento satisfactorio, saludable o exitoso, se hace prioritaria la caracterización del envejecimiento desde una perspectiva holística.

A nivel internacional se han propuesto diversos modelos de Evaluación Geriátrica Integral (EGI) adaptados a las características socio-culturales de cada población particular. La EGI ha favorecido el desarrollo y uso de instrumentos de escrutinio o pesquisa complementarios que permiten, en corto tiempo y con poco entrenamiento, evaluar de forma objetiva y sistematizada el estado de salud global del adulto mayor (6-10).

La EGI se ha convertido en instrumento de uso rutinario en países de Europa y en Estados Unidos, pero en Latinoamérica y el Caribe su utilización no se ha consolidado. Un ejemplo de protocolos de investigación fundamentados en el uso de instrumentos para la autonotificación del estado de salud en nuestra región, lo constituye el proyecto Salud, Bienestar y Envejecimiento (SABE) de las Américas (11).

Muchos investigadores del proyecto coincidieron en reconocer la utilidad del estado de salud autonotificado, acreditándolo como fiel indicador del estado de salud general de las personas mayores. Además, lo recomiendan como punto de partida para la investigación sistemática del envejecimiento en zonas urbanas de la región de América Latina y el Caribe.

En el estudio SABE se utilizaron instrumentos previamente validados, estos fueron: a) para la evaluación del estado de humor la Escala de Depresión Geriátrica (Yesavagé) en su versión de 15 preguntas (GDS-15) b) para la evaluación del estado funcional del adulto mayor a través del Índice de Katz y la Escala de Lawton y Brody; c) para la evaluación del estado cognitivo se hizo a través del "Mini Mental State Examination" (MMSE), aplicado en forma conjunta con el Cuestionario de Actividad Funcional de Pfeffer (PFAQ) (14,15).

La evaluación de las propiedades psicométricas de los instrumentos del estudio SABE fue elevada y en general la

fiabilidad estuvo en el orden de 0,65 a 0,95; la validez entre 0,72 y 0,93. Todos los instrumentos utilizados en el estudio SABE demostraron alta sensibilidad y especificidad como instrumentos de pesquisa (14-19).

A partir de estas premisas se planteó el presente estudio cuyos objetivos fueron: proponer un método de evaluación geriátrica integral (EGI) según el modelo de autonotificación del estado de salud y los cuestionarios utilizados en el estudio SABE (12,20,21) y caracterizar el estado de salud general de una muestra de adultos mayores no institucionalizados aplicando el modelo de EGI propuesto.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio descriptivo, con diseño no experimental y de corte transversal, en una muestra no probabilística conformada por 50 adultos mayores no institucionalizados, provenientes de las consultas de la Unidad de Psicogeriatría Integral, quienes, previo consentimiento informado, aceptaron voluntariamente participar en el proyecto.

Los criterios de exclusión fueron: padecer demencia u otras enfermedades psiquiátricas con trastornos del comportamiento o incapacitantes; presentar acentuado deterioro de salud por enfermedades infecciosas y/o crónicas que limitasen la posibilidad de responder los cuestionarios y, la negativa a participar en el estudio.

**Instrumentos y Técnica de Recolección.** El instrumento utilizado para la autonotificación del estado de salud fue diseñado usando la propuesta del estudio SABE, incluyendo todos sus cuestionarios autoaplicados, ya descritos en párrafos precedentes, agregando, para la evaluación del riesgo nutricional, el instrumento DETERMINE. Para la salud nutricional se usó un cuestionario dicotómico de 10 preguntas que determina si los pacientes están en riesgo de desnutrición y requieren de intervención profesional y que correlaciona muy bien con algunos indicadores del estado nutricional (22).

Además se aplicó una ficha de recolección de datos socio-demográficos diseñada ad-hoc que incluía la escala de Graffar modificada por Méndez Castellano (estratificación social) y un cuestionario para la autonotificación de la morbilidad y la medicación.

El médico usó la historia clínica tradicional en donde se incluyeron los cuestionarios MMSE y el PFAQ.

La recolección de la información se hizo en dos partes. Inicialmente se entregó un sobre a los participantes que dieron su consentimiento para participar voluntariamente; luego se procedió a explicar el propósito general del proyecto y la encuesta contenida en el sobre para el autoreporte del estado de salud, compuesta por todos los instrumentos a excepción del MMSE y el PFAQ que serían aplicados por el médico.

Por tratarse de un modelo de autonotificación del estado de salud, los pacientes trajeron el cuestionario ya respondido para entregarlo a miembros del equipo de investigación antes de la realización de las mediciones antropométricas, que se hicieron de acuerdo a recomendaciones de autores nacionales (23). Finalmente los pacientes fueron evaluados por el médico especialista.

**Análisis estadístico.** La distribución normal o no de las variables fue comprobada mediante la prueba Z de Kolmogorov-Smirnov, y el test de normalidad de Shapiro-Wilk, agrupando las variables según el sexo. Para las variables con distribución normal los resultados se expresaron como media aritmética y desviación estándar, las diferencias entre estas se establecieron utilizando la prueba T de Student y, para las variables con distribución no normal, los resultados se expresaron como medianas y las diferencias entre éstas se calcularon mediante la prueba U de Mann-Whitney.

Para las asociaciones no paramétricas se realizó la prueba del chi cuadrado, considerándose un valor de  $p < 0,05$  como estadísticamente significativo (24).

## RESULTADOS

La muestra quedó conformada por 50 sujetos, 31 (62%) del sexo femenino, la edad media del grupo general 72,62 años ( $\pm 9,18$ ) con mínimo de 60 años y un máximo de 96 años de edad. El 46% ( $n=23$ ) tenían entre 60 y 69 años de edad. El 26% ( $n=13$ ) se ubicó en el grupo de 70 a 79 años y, en el grupo de 80 años y más de edad, se ubicó el 28% del total de la muestra.

Con el cuestionario diseñado ad-hoc para recoger las variables sociodemográficas y la autonotificación del estado de salud se encontró lo siguiente: 4% eran analfabetas, 36% completaron la educación básica, 30% refirió estudios de secundaria, 12% estudios de educación superior y 18% educación técnica. Proporcionalmente el sexo masculino reflejó un mayor nivel educativo, mientras que el 45,2% de las mujeres solo habían completado la educación primaria, con diferencias estadísticas significativas ( $p=0,553$ ).

La escala de Graffar modificada que se aplicó reportó que el estrato social IV o de pobreza relativa agrupó 48% de la muestra; 28% en el estrato social III o clase media, 14% en la clase media alta o estrato social II. El 42% eran obreros especializados, 22% empleados y personal administrativo sin profesión universitaria y el 10% profesionales universitarios.

La principal fuente de ingreso declarada fue la obtenida a partir del cobro de jubilaciones y/o pensiones (74% de la muestra). 54,05% de los pensionados dijo no estar satisfechos con la remuneración, el sexo femenino reportó la mayor insatisfacción, con diferencias estadísticas significativas ( $p < 0,05$ ). El 88% eran propietarios de sus viviendas, el resto (12%) vivía con alguno de sus hijos.

Solo 4 sujetos (8%) manifestaron vivir solos en sus propias casas, 3 (6%) mujeres y 1 (2%) hombre.

El 50% estaban casados, viudos 32%, divorciados 10% y concubinos el 8% de la muestra. El 79% de los hombres convivían en pareja y solo 45,2% de las mujeres convivían en pareja, con diferencias estadísticas significativas ( $p < 0,05$ ). En general la frecuencia de concubinato fue mayor en el sexo masculino (75%) y la viudez lo fue en el sexo femenino (87,5%).

El 98% de la muestra padecía más de dos enfermedades y de estos 68% tenía más de 5 enfermedades. Esta tendencia fue mayor en el sexo femenino con 77,4%, con diferencias estadísticas significativas ( $p=0,068$ ). Las enfermedades más frecuentes fueron: Hipertensión arterial sistémica (76%), Osteoartritis (36%), Osteoporosis (34%), Gastritis (34%), Diabetes Mellitus (20%), Arritmias cardíacas (20%), Presbiacusia (18%), Varices (18%) y Enfermedad del reflujo gastro-esofágico (16%). En cuanto a la polimedicación se encontró que 38% de la muestra consume más de 5 fármacos diariamente.

La evaluación clínica confirmó la presencia de la comorbilidad autonotificada y, en relación a las variables antropométricas, 77,42% de las mujeres y 63,15% de los hombres presentaron obesidad abdominal según la medición de la circunferencia abdominal (CA). Según el coeficiente cintura – cadera (CCC) 65,4% del sexo femenino y el 46,7% del sexo masculino presentaron obesidad central.

La media del IMC para el sexo femenino fue de 28,39 ( $+4,782$ ) y para el masculino fue de 26,37 ( $+5,570$ ), El 6,5% tuvo un IMC por debajo del valor normal,

El 45,7% de la muestra presentó "sobrepeso", de estos el 71,4% eran de sexo femenino, el 23,9% presentó "obesidad" y en este grupo, el 54,5% ( $n=6$ ) eran del sexo femenino. Además el 70% presentó cifras de tensión arterial sistólica (TAS) altas, la tensión arterial diastólica (TAD) fue elevada en el 40%. El 76% eran hipertensos conocidos según el autoreporte de su estado de salud.

**Tabla 1.** Distribución según el sexo y la presencia de Síntomas Depresivos de acuerdo a resultados de la escala de Yesavagé (GDS-15).

Síntomas depresivos	Sexo				Total	
	Femenino		Masculino		N	%
GDS-15	N	%	N	%		
Sin Síntomas	19	61,3	16	84,2	35	70
Depresión Leve	10	32,3	3	15,8	13	26
Depresión Severa	2	6,5	0	0	2	4
<b>Total</b>	<b>31</b>	<b>62</b>	<b>19</b>	<b>38</b>	<b>50</b>	<b>100</b>

En esta Tabla se aprecia que 70% no presentó síntomas depresivos según la escala de Yesavagé, 26% reportó depresión leve y 4% presentó depresión moderada a severa, todos del sexo femenino. Se ve que la depresión fue más frecuente en el sexo femenino.

**Tabla 2.** Distribución de la muestra según el sexo y el riesgo nutricional de acuerdo a resultados del DETERMINE.

Riesgo nutricional	Sexo				Total	
	Femenino		Masculino			
	N	%	N	%	N	%
Aceptable	3	9,7	0	0	3	6
Moderado	5	16,1	2	10,5	7	14
Alto	23	74,2	17	89,5	40	80
<b>Total</b>	<b>31</b>	<b>100</b>	<b>19</b>	<b>100</b>	<b>50</b>	<b>100</b>

En la Tabla 2 se presentan los resultados de la escala DETERMINE. El "alto riesgo nutricional" se presentó en 80%, mientras que 14% reportó "moderado riesgo nutricional". El alto riesgo fue más frecuente en varones.

**Tabla 3.** Distribución según el sexo y la independencia para las actividades básicas de la vida diaria (ABVD) con Índice de Katz.

Sexo	Índice de Katz				Total	
	Dependientes $\leq 5$ pts		Independientes $\geq 5$ pts			
	N	%	N	%	N	%
Femenino	4	12,9	27	87,1	31	62
Masculino	2	10,5	17	89,5	19	38
<b>Total</b>	<b>6</b>	<b>12,0</b>	<b>44</b>	<b>88,0</b>	<b>50</b>	<b>100</b>

La Tabla 3 presenta resultados de la aplicación del Índice de Katz. 88% de la muestra obtuvo la máxima puntuación (6 puntos) calificando como independiente en todas las actividades, 12% calificaron con algún grado de dependencia. Se observó una mayor frecuencia de dependencia para las ABVD en el sexo femenino.

**Tabla 4.** Distribución de la muestra según el sexo y la independencia para las actividades instrumentales de la vida diaria (AIVD).

Sexo	Escala de Lawton y Brody				Total	
	Dependiente $\leq 7$ pts		Independiente $\geq 8$ pts			
	N	%	N	%	N	%
Femenino	11	73,3	20	57,1	31	62
Masculino	4	26,7	15	42,9	19	38
<b>Total</b>	<b>15</b>	<b>30,0</b>	<b>35</b>	<b>70,0</b>	<b>50</b>	<b>100</b>

En la Tabla 4 se presentan los resultados de la Escala de Lawton y Brody. 70% alcanzó un puntaje de 8 puntos, equivalente al diagnóstico de independiente, 30% obtuvo 7 puntos o menos, indicando algún grado de dependencia. De estos, el 73,3% eran del sexo femenino y, 26,7% del sexo masculino. La comparación de resultados entre el índice de Katz y el de Lawton y Brody, demostró menos dependencia para ABVD (n=6, 12%) que para las AIVD (n=15, 30%), con diferencias estadísticamente significativas (p=0,002).

Al igual que para las actividades básicas, se presentó dependencia para las AIVD, con mayor frecuencia en el sexo femenino.

**Tabla 5.** Distribución de la muestra según resultados de la aplicación del Mini Mental State Examination (MMSE) y el cuestionario PFAQ.

MMSE	PFAQ				Total	
	Sin déficit		Con Déficit			
	N	%	N	%	N	%
Con Déficit	0	0	4	8	4	8,0
Sin Déficit	43	86	3	6	46	92,0
<b>Total</b>	<b>43</b>	<b>86</b>	<b>7</b>	<b>14</b>	<b>50</b>	<b>100</b>

El cuestionario de Folstein (MMSE) y el PFAQ se presentan en la Tabla 5. El 8% de la muestra clasificó con trastorno cognitivo (TC) según el MMSE al estar por debajo de los 13 puntos considerados como normalidad, de éstos, 6% eran del sexo femenino y 2% del masculino, con diferencias estadísticamente significativas (p=0,577). Por otro lado, la proporción de sujetos con resultados anormales con el PFAQ (menor o igual a 5 puntos) fue 14%, de los cuales 5 eran femeninas (71,4%) y 2 eran masculinos (28,6%) con diferencias estadísticamente significativas (p=0,579).

Con ambos instrumentos se observó un aumento del riesgo de trastorno cognitivo y dependencia funcional a medida que avanza la edad y en el sexo femenino. En 8% se observaron resultados anormales con ambas pruebas

Según los autores que propusieron la aplicación conjunta de ambos instrumentos para la pesquisa de demencia en adultos mayores (15), si ambos resultan anormales se potencia la sensibilidad de las pruebas. En este caso la aplicación del coeficiente de correlación de Spearman generó un rho de -0,731, con una significancia asintótica de 0,000, indicando una fuerte relación lineal negativa entre ambas pruebas. El riesgo estimado de diagnosticar trastorno cognitivo con el MMSE en un sujeto con déficit funcional según resultados del PFAQ reportado por familiares y/o cuidadores, es 15 veces superior que en los sujetos sin déficit funcional.

## DISCUSIÓN

La edad media del grupo fue de 72 años, la edad fue discretamente superior para los hombres, pero la frecuencia del sexo femenino superó el 60%, fenómeno conocido como feminización de la población de adultos mayores (12, 20, 21).

El método de evaluación geriátrica integral (EGI) propuesto, asumiendo el modelo de autonotificación del estado de salud y los cuestionarios utilizados en el estudio SABE (12, 20, 21), permitieron recoger variables socio demográficas y psicosociales difícilmente accesibles en una consulta médica tradicional. El método aporta valiosa información sobre factores de riesgo asociados a la comorbilidad, fragilidad y dependencia de los adultos mayores.

Los resultados de la escala DETERMINE demostraron que el "alto riesgo nutricional" se presentó en la mayoría de los entrevistados. Al relacionar preguntas del cuestionario con comorbilidad y datos antropométricos, se encontró

asociación entre las mismas, reforzando la pertinencia de los instrumentos de pesquisa de riesgo de desnutrición en la evaluación geriátrica integral, lo que concuerda con la opinión de Carmina-Martin y cols (25).

La frecuencia de síntomas depresivos según la aplicación del GDS-15 fue moderada (26%), la mayoría de casos en el sexo femenino y la mayor frecuencia en el grupo de 80 años y más, que concuerda con reporte de Menéndez y cols (26) del estudio SABE, donde la prevalencia de depresión osciló 21,5 y 33,2%.

Autores como Damián y cols (27), Leong y cols (28) reportaron alta prevalencia de depresión. Por su parte Avila-Funes y cols (29), con datos del estudio SABE, reportaron una prevalencia de síntomas depresivos del 66%. En México, D.F., sin embargo según el GDS-15, la mayoría de los sujetos del estudio manifestaron “estar satisfechos con la vida” (96%) y, “creen que es maravilloso estar vivos” (98%).

La aplicación del Índice de Katz (ABVD), reportó que la mayoría de los sujetos de la muestra son independientes, apenas el 12% presentó algún grado de dependencia, la necesidad de ayuda en las ABVD se incrementó a medida que se avanza en edad y fue más frecuente en el sexo femenino. Hallazgos compatibles con el estudio SABE (11, 20, 21,30).

Con la escala de Lawton y Brody (AIVD), un 30% resultó con algún grado de dependencia y de éstos la mayoría eran del sexo femenino. La discapacidad con las AIVD tuvo una tendencia a aumentar a medida que progresa la edad. Los resultados de este trabajo coinciden con los del estudio SABE (26) que encontraron dificultades para realizar AIVD con un rango que variaba entre un 40,3% en São Paulo y un 17% en Montevideo. Además describieron una asociación directa entre dificultad para realizar las AIVD y edad y en el sexo femenino. En esta muestra el riesgo de dependencia para realizar las AIVD (30%) fue superior al reportado en la capacidad para realizar las ABVD (12%), coincidiendo con el estudio SABE (26).

Con la aplicación del MMSE la frecuencia de trastorno cognitivo (TC) fue baja: solo 4 sujetos (8%) de la muestra, siendo la mayoría de éstos eran del sexo femenino, coincidiendo con hallazgos de Avila-Funes y cols (29), que encontraron deterioro cognitivo en un 8,2% de los participantes, y con Menéndez y cols (26) que encontraron que el deterioro cognitivo medido con el MMSE osciló entre 1,1 y 12,9% siendo más frecuente en mujeres y en los grupos de mayor edad.

En el presente estudio se encontró asociación significativa entre depresión y TC (75%), entre dificultades para las AIVD y la presencia de TC (75%), pero ningún sujeto con déficit para las ABVD presentó TC.

El cuestionario de Actividades Funcionales de Pfeffer (PFAQ) detectó 7 casos de dependencia funcional y fueron más frecuentes en el sexo femenino y en los de mayor

edad. Coincidiendo con el estudio SABE (11,30) que reportó un mayor porcentaje de mujeres con discapacidad en comparación con los hombres y Menéndez y cols (26) que asociaron las limitaciones funcionales con las edades más avanzadas.

El PFAQ se propuso en el estudio SABE como instrumento para pesquisa de la demencia al aplicarlo en conjunto con el MMSE (15) En esta muestra se encontró una fuerte asociación entre ambos, así que la posibilidad de diagnosticar trastorno cognitivo con el MMSE en los sujetos que presentan déficit funcional en el PFAQ fue 15 veces superior Estos hallazgos concuerdan con los reportes del estudio SABE (15,20).

En relación a la caracterización del estado de salud general a partir de la autnotificación en esta muestra de adultos mayores no institucionalizados, según el modelo de EGI propuesto, hay que señalar que se observaron factores de riesgo asociados a la fragilidad y dependencia, a saber:

Malas condiciones socio – económicas: Casi la mitad de la muestra pertenece al estrato social IV o de pobreza relativa, cerca de un tercio de los sujetos pertenecían al estrato social III o clase media baja, coincidiendo con el estudio SABE (11,21,30). En general los adultos mayores de Latinoamérica y el Caribe se ubican mayoritariamente dentro de la línea de pobreza. Cerca de la mitad de la muestra trabajaron como obreros especializados, la gran mayoría se encuentra en condición de jubilados y no manifestaron ningún tipo de actividad laboral, lo que difiere de lo reportado en el estudio SABE (12) donde las tasas de los adultos mayores que trabajaban variaron en un rango de 40% a 80%. En cuanto a la seguridad social en esta muestra, 26,0% no tenían pensión ni jubilación, no estaban afiliados al IVSS y eran económicamente dependientes de sus familiares.

Casi la mitad de la muestra reportó un nivel medio de educación y sólo el 12% completaron la educación superior, mientras que en el estudio SABE (12, 26) este nivel osciló entre 20% (Sao Paulo) a un 50% (La Habana). Los varones tenían una escolaridad más alta, coincidiendo con resultados del SABE (12, 26). Para otros autores más que cualquier otra variable socioeconómica, la educación presenta una relación sólida con las condiciones de salud, a mayor nivel educativo mejor estado de salud y menor riesgo de discapacidad de los adultos mayores (31-33).

En relación a los hábitos de vida, es conocido que el sedentarismo, el abuso del alcohol y el tabaquismo, son factores de riesgo importantes (32). En esta muestra la mitad dijo haber fumado y la mayoría eran mujeres, hallazgos similares a los del estudio SABE (11). Poco más de un tercio reportó consumo de bebidas alcohólicas con frecuencia de moderada a baja y la mayoría era del sexo masculino.

La actividad física fue positiva en la mitad de la muestra pero, la mayoría (76%) de los que no realizaban ejercicio

fueron del sexo femenino: se considera que a mayor grado de actividad, mayor grado de satisfacción personal (32-34).

En relación a la comorbilidad y la polimedicación, a excepción de 1 sujeto, todos los integrantes de la muestra reportaron padecer más de dos enfermedades, hallazgos diferentes a los del estudio SABE (30), que reportaron que entre un 19% y un 32% de la población estudiada no padecían ninguna enfermedad crónica y, la frecuencia de pacientes con 3 o más enfermedades crónicas varió entre 11% a 20%.

La enfermedad con más alta frecuencia fue la hipertensión arterial, con alta proporción de hipertensión sistólica aislada, resultados similares al de otros investigadores del estudio SABE (12,26).

La evaluación clínica, por su parte, confirmó morbilidad autoinformada y la antropometría diagnosticó condiciones de salud contrarias al envejecimiento exitoso: el sobrepeso se presentó en cerca de la mitad de la muestra, más frecuente en mujeres y un tercio presentó obesidad, todas femeninas, coincidiendo con el estudio SABE (11,12) donde la proporción de obesidad osciló entre el 20% y 35% y más frecuente en mujeres. 3 sujetos de esta muestra tuvieron un IMC bajo, coincidiendo con reporte de Menéndez y cols (26). La medición de la circunferencia abdominal (CA), demostró que la mayoría de las mujeres y más de la mitad de los hombres presentaron "obesidad abdominal". Con el otro indicador de obesidad central, el coeficiente cintura – cadera (CCC) la proporción de casos fue menor aunque más frecuente en el sexo femenino.

El sobrepeso es un factor de riesgo reconocido para resistencia a la insulina, síndrome metabólico, diabetes y las enfermedades cardiovasculares, pero la obesidad aumenta el riesgo de discapacidad y mortalidad en adultos mayores y su incidencia y prevalencia en Latinoamérica y el Caribe preocupa a los investigadores (11,12).

La mayoría (74%) de los adultos mayores encuestados presentó hipertensión arterial, con mayor proporción en el sexo masculino. En el estudio SABE, la primera causa de morbilidad reportada fue la hipertensión (11,12), la prevalencia, de acuerdo a la ciudad de origen de la muestra, osciló entre 41 y 53,8% (11, 20, 21). Otros autores (35) han señalado una frecuencia de hipertensión de 59,9%. En la distribución por grupos de edad se encontró una franca tendencia de la PAS a aumentar con la edad, tal y como reportan otros autores (12, 26) que en los adultos mayores es más frecuente la hipertensión sistólica aislada.

### CONCLUSIONES

En este estudio la evaluación geriátrica integral (EGI), según el modelo de autonotificación del estado de salud propuesto en el estudio SABE, fue un indicador fiable y fácil de obtener que expresó múltiples aspectos de la salud, difíciles de captar únicamente por la evaluación clínica tradicional.

La EGI permite recoger múltiples factores de riesgo asociados al envejecimiento secundario y la fragilidad en la edad avanzada. Al ser un instrumento de uso en la región, este modelo favorece la comparación de la salud de los adultos mayores de diferentes países.

Se propone su uso en las consultas de atención primaria en salud, medicina familiar y especialidades como la medicina interna y la geriatría. Además se recomienda este modelo de autonotificación como herramienta óptima en la investigación y la pesquisa de problemas de salud de los adultos mayores.

### REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Cardona AD, Peláez E. Envejecimiento poblacional en el siglo XXI: oportunidades, retos y preocupaciones. *Salud Uninorte*. 2012; 28(2): 335-348.
2. Berrío M. Envejecimiento de la población: un reto para la salud pública. *Rev. colomb. anestesiología*. 2012; 40(3):192-194.
3. Instituto Nacional de Estadística (INE). Censo de Población y Vivienda. República Bolivariana Venezuela. 2011. Recuperado el 03 de agosto de 2013, de: [http://www.ine.gob.ve/documentos/Demografia/Censo2011/Boletin\\_Transicion\\_Demograf/BoletinTransDemogRBV-2000-2050.pdf](http://www.ine.gob.ve/documentos/Demografia/Censo2011/Boletin_Transicion_Demograf/BoletinTransDemogRBV-2000-2050.pdf)
4. Cerquera A, Quintero M. Reflexiones grupales en gerontología: el envejecimiento normal y patológico. *Revista Virtual Universidad Católica del Norte*. 2015; 45:173-180.
5. Osuna J. Globalización y envejecimiento. *Rev. Venez. Endocrinol. Metab.* 2009;7(1): 3-13.
6. Avelino-Silva, T. Farfel J, Curiati J, et al. Comprehensive geriatric assessment predicts mortality and adverse outcomes in hospitalized older adults. *BMC Geriatrics*. 2014; 14(1),1-8.
7. Cervantes R, Villarreal E, Galicia L, Vargas E, Martínez L. Estado de salud en el adulto mayor en atención primaria a partir de una valoración geriátrica integral. *Atención Primaria*, 2015; 47(6), 329-335.
8. Pérez Abascal N, García L, Montero B, Cruz A. Valoración del paciente geriátrico, *Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*, 2014; 11(62): 3641-3658.
9. Flores T, Cruz A, González J, López A, Abizanda P, Herramientas de valoración geriátrica en Servicios de Geriatría españoles, *Revista Española de Geriatría y Gerontología*, 2014; 49(5): 235-242.
10. Abellan G, Van Kan, Sinclair A, Andrieu S, Olde M, Gambassi G, Vellas B. The geriatric minimum data set for clinical trials (GMDS) *The Journal of Nutrition Health and Aging*, 2008; 12(3):197-200.
11. Palloni A, Peláez M. Encuesta sobre salud, bienestar y envejecimiento: SABE. Informe Final [internet] 2004. [Acceso 6 de agosto de 2013]; Disponible en: <http://www.ssc.wisc.edu/sabe/docs/informeFinal%20EspaNoI%20noviembre%202004.pdf>
12. Albala C, Lebrão M, León E, Ham-Chande R, Hennis A, Palloni A, Peláez M, Pratts O. Encuesta Salud, Bienestar y Envejecimiento (SABE): metodología de la encuesta y perfil de la población estudiada. *Rev Panam Salud Publica/Pan Am J Public Health*. 2005; 17(5/6): 307-322.

13. Peláez M. La construcción de las bases de la buena salud en la vejez: situación en las Américas. *RevPanam Salud Publica/ Pan Am J PublicHealth*. 2005; 17(5/6): 299-302.
14. Icaza M. G. y Albala C. Minimental State Examinations (MMSE) del estudio de la demencia en Chile: Análisis Estadístico. Serie Investigaciones en Salud Pública. Documentos Técnicos. (Coordinación de Investigaciones. División de Salud y Desarrollo Humano. Organización Panamericana de la Salud (OPS/OMS) productor y distribuidor, [internet] 1999. [Acceso el 22 de febrero de 2008], Disponible en: <http://www.paho.org/spanish/hdp/hdr/serie07composite.pdf>
15. Quiroga P, Albala C, Klaasen G. Validación de un test de tamizaje para el diagnóstico de demencia asociada a edad, en Chile. *RevMedChile*. 2004; 132: 467-478.
16. Bacca A, González A, Uribe A. Validación de la Escala de Depresión de Yesavage (versión reducida) en adultos mayores colombianos. *Pensamiento psicológico*. 2005;5:53-64.
17. Wallace M, Shelkey M. Katz Index of Independence in Activities of Daily Living. *Assisted Living Consult* [internet] 2008 [acceso el 12 diciembre 2008]. Disponible en: <http://www.assistedlivingconsult.com/issues/04-02/alc34-Index%20ADL-403.pdf>
18. Graf C. The Lawton Instrumental Activities of Daily Living Scale. *AJN*, 2008; 108(4): 52-62.
19. Sosa A, García N, González M. Clinimetría física, mental y funcional del anciano. En: Trujillo Z, Becerra M, Rivas M, editores. *Latinoamérica envejece. Visión Gerontológica / Geriátrica*. 1ª Edición, México: McGraw-Hill Interamericana. 2007; 193 – 205.
20. Wong R, Peláez M, Palloni A. Autoinforme de salud general en adultos mayores de América Latina y el Caribe: su utilidad como indicador. *Rev Panam Salud Publica/Pan Am J Public Health*. 2005; 17(5/6): 323-332.
21. Palloni A, McEniry M, Wong R, Peláez M. "El Envejecimiento En América Latina y en el Caribe (Aging in Latin America and the Caribbean)." *Revista Gallega de Economía*. 2005;15(2):1-37.
22. Martínez H, García A, González B. Evaluación del estado nutricional del paciente geriátrico. *MedIntMex*, 2007; 23: 229-233
23. Hernández R, Herrera H, Rodríguez N, Hernández Y. Segmentos Corporales y talla en un grupo de adultos mayores venezolanos. *Invest. clín*. 2005; 46(3): 208-210.
24. Pardo A, Ruíz MA. SPSS 11. Guía para el análisis de datos. 1ª Edición, España: McGraw-Hill/ Interamericana de España S.A. 2002.
25. Camina-Martín A, Mateo-Silleras B, et al. Valoración del estado nutricional en Geriátrica: declaración de consenso del Grupo de Nutrición de la Sociedad Española de Geriátrica y Gerontología. *Revista Española de Geriátrica y Gerontología* 2016;51(1), 52–57
26. Menéndez J, Guevara A, Arcia N, León Díaz EM, Marín C, Alfonso JC. Enfermedades crónicas y limitación funcional en adultos mayores: estudio comparativo en siete ciudades de América Latina y el Caribe. *RevPanam Salud Publica*, 2005;17(5/6),353–361.
27. Damián J, Pastor R, Valderrama E. (2008). Factors associated with self-rated health in older people living in institutions. *BMC Geriatrics*, 8(5), [internet]. Doi:10.1186/1471-2318/8/5. [Acceso el 11 de noviembre de 2009], <http://www.springerlink.com/content/w87633t025015gp5/fulltext.pdf>
28. Leong I, Farrell M, Helme R, Gibson S. The Relationship Between Medical Comorbidity and Self-Rated Pain, Mood Disturbance, and Function in Older People With Chronic Pain. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci*. 2007; 62(5): 550-555.
29. Ávila-Funes JA, Garant MP, Aguilar-Navarro S. Relación entre los factores que determinan los síntomas depresivos y los hábitos alimentarios en adultos mayores de México. *RevPanam Salud Publica*. 2006; 19(5); 321–330.
30. Peláez M, Palloni A, Pinto G, Arias E. Encuesta Multicéntrica Salud Bienestar y Envejecimiento (SABE) en América Latina y el Caribe. Informe Preliminar. Documento presentado durante la XXXVI Reunión del Comité Asesor de Investigaciones en Salud (CAIS), Kingston, 9-11 de julio 2001 [internet]: Organización Panamericana de la Salud (OPS/OMS) [productor y distribuidor], [acceso el 07 de enero de 2009]. Disponible en: <http://www.paho.org/Spanish/HDP/HDR/CAIS-01-05.PDF>
31. Fernández R, Zamarrón M, López D, Molina M, Díez J, Montero P, Schettini R. Envejecimiento con éxito: criterios y predictores. *Psicothema*. 2010; 22(4): 641-647
32. Vaillant G, Mukamal K. Successful aging. *Am J Psychiatry*. 2001; 158(6): 839-847.
33. Depp C, Jeste D. (2006). Definitions and predictors of successful aging: A comprehensive review of larger quantitative studies. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2006; 12(1): 6-20.
34. Whitley E, Popham F, Benzeval M. Comparison of the Rowe–Kahn Model of Successful Aging With Self-rated Health and Life Satisfaction: The West of Scotland Twenty-07 Prospective Cohort Study. *The Gerontologist* [internet] 2016 marzo, [acceso 6 de julio de 2016]; Disponible en: <http://gerontologist.oxfordjournals.org/content/early/2016/03/11/geront.gnv054.full.pdf+html>
35. Rozenfeld S, Fonseca MJM, Acurcio FA. (2008). Drug utilization and polypharmacy among the elderly: a survey in Rio de Janeiro City, Brazil. *RevPanam Salud Publica*. 2008; 23(1): 34–43.

## Evaluación de la terapia empírica antifúngica en pacientes con riesgo para candidemia en la unidad de cuidados intensivos.

Evaluation of antifungal empirical therapy in patients with candidemia risk in the intensive care unit.

Aldoaneth Victoria Leiva Hernández<sup>1</sup>. Adilen Vargas<sup>1</sup>. Carla Elizabeth Lozada Sánchez<sup>2</sup>.

### RESUMEN

La candidemia es una importante causa de evolución deletérea de los pacientes críticamente enfermos en las unidades de cuidados intensivos. A pesar de la importancia del diagnóstico temprano, en la mayor parte de los casos éste se hace de manera presuntiva. Dada la importancia que representa para la vida del paciente y la dificultad en el diagnóstico, se debe considerar el inicio de su tratamiento en la mayoría de los casos de manera empírica basado en factores de riesgo. Se evaluó la terapia empírica antifúngica en pacientes con factores de riesgo para candidemia ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos de la ciudad hospitalaria "Dr. Enrique Tejera" Enero-Junio 2014. Es un estudio de tipo prospectivo, observacional y de corte transversal, la muestra estuvo constituida por 79 pacientes ingresados en la Unidad de cuidados Intensivos de la ciudad hospitalaria "Dr. Enrique Tejera", en el periodo Enero-Junio 2014, se excluyó a los pacientes neutropénicos y con patologías hematológicas. Los pacientes registraron una edad promedio de 32 años, el 60,8% del sexo masculino, el factor de riesgo para candidemia más común fue el uso de catéteres venosos, 35 recibieron terapia empírica antifúngica y de estos, 14 evolucionaron satisfactoriamente. Un total de 27 pacientes (34,1%) tenían Candida Score >3 puntos, 6 de ellos mejoró posterior a la indicación de terapia empírica. La mayoría de los pacientes presentó más de un factor de riesgo para candidemia, los pacientes presentaron en general respuesta óptima a la terapia empírica, el Candida Score no fue un predictor para el éxito de la terapia empírica.

**Palabras clave:** Candidemia, factores de riesgo, Candida Score, terapia empírica antifúngica.

### ABSTRACT

Candidemia is an important cause of deleterious changes in critically ill patients in intensive care units. Despite the importance of early diagnosis, in most cases a presumptive diagnosis is made. Given the risk it represents for the life of the patient and the difficulty in diagnosing it, in most cases candidemia treatment should be started empirically based on risk factors. Empirical anti-fungal therapy was assessed in patients with risk factors for candidemia admitted to the Intensive Care Unit of the "Dr. Enrique Tejera Hospital" between January and June 2014. In this prospective, observational, cross-sectional study, the sample consisted of 79 patients admitted to the intensive care unit. Neutropenic and oncology patients were excluded. Patients reported an average age of 32 years, 60.8% male. The most common risk factor for candidemia was use of central vein catheters. 35 received empirical antifungal therapy and of these 14 progressed satisfactorily. A total of 27 patients had Candida score >3 points. Most patients had more than one risk factor for candidemia; patients had an overall optimal response to empirical therapy. Candida Score was not a predictor of the success of empirical therapy.

**Key words:** Candidemia, risk factors, Candida Score, empirica antifungal therapy.

### INTRODUCCION

La candidemia es una importante causa de evolución deletérea de los pacientes críticamente enfermos en las unidades de cuidados intensivos (UCIs) a nivel mundial. Su incidencia se ha incrementado sustancialmente en los últimos años, constituyendo una causa de aumento en la mortalidad de este grupo particular de pacientes (1,2). La infección por *Candida* compone un porcentaje de 2 a 6 por cada 1000 pacientes ingresados en las unidades de cuidados intensivos en Estados Unidos (3). A pesar de estas cifras, en Latinoamérica esta patología no ha sido tan ampliamente estudiada, pese a que se reporta una tasa de 2,49 casos por cada 1.000 admisiones hospitalarias (4). El pronóstico de los pacientes se ve influenciado por su temprana sospecha y la instauración oportuna del tratamiento en la mayoría de los casos de manera empírica, pues si se instaura el tratamiento al momento de la sospecha la mortalidad desciende a 15% y con una demora de 3 días asciende a 42% (4, 5, 6, 7).

A pesar de la importancia del diagnóstico temprano de candidemia sólo es posible hacer diagnóstico definitivo a través de hemocultivo, que constituye la prueba de mayor sensibilidad; pero sólo es positivo en 20 a 50% de los pacientes y puede demorar días, retardando la instauración de terapéutica y empobreciendo el pronóstico del paciente (2, 3, 7, 8). En vista de la dificultad para establecer el

<sup>1</sup> Postgrado de Infectología. Servicio de Infectología. Ciudad Hospitalaria Dr. Enrique Tejera Valencia. Venezuela

<sup>2</sup> Departamento Clínico Integral del Sur. Escuela de Medicina. Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad de Carabobo. Servicio de Infectología. Ciudad Hospitalaria Dr. Enrique Tejera Valencia

**Autor de Correspondencia:** Carla Lozada

**E-mail:** carlalozada@hotmail.com

**Recibido:** 23-05-2016

**Aprobado:** 02-11-2016

diagnóstico definitivo y con la finalidad de apoyar el diagnóstico presuntivo, se han establecido escalas de riesgo las cuales contemplan indicadores ya establecidos por estudios internacionales que, de acuerdo a su resultado, permiten instaurar terapia antifúngica de forma empírica, reduciendo así los riesgos del paciente y los costos del uso de antimicrobianos (7, 9, 10). La mayoría de estas escalas contempla factores de riesgo como la enfermedad de base, los tratamientos antimicrobianos, la duración de los mismos, neutropenia, presencia de catéteres o dispositivos implantables, alimentación parenteral, entre otros (11, 12, 13). Algunas se han organizado en indicadores particulares que permiten sistematizar el diagnóstico. Este es el caso del Candida Score (CS), que desde su organización en 2006 y su instauración en 2009, permite, de alguna manera, diferenciar los pacientes que se beneficiarían de recibir terapia empírica antifúngica y quiénes no, identificando los factores de riesgo para candidemia en una escala sencilla (Tabla 1) (13,14).

**Tabla 1.** Candida score.

Colonización	Puntaje
Colonización multifocal por <i>Candida</i>	1
Grandes cirugías	1
Nutrición parenteral total	1
Sepsis severa o shock	2

Puntaje > 2,5: Predictor de candidiasis invasiva

Sin embargo a pesar de las múltiples escalas desarrolladas, ninguna de ellas ha sido aceptada de manera universal (4,7). Así que los criterios reales para el inicio de terapia empírica antifúngica siguen estando pobremente definidos y se basan en la documentación de factores de riesgo (15). Lo que si queda claro es que la pronta instauración de tratamiento reduce la morbi-mortalidad de los pacientes (16, 17).

Se define como terapia empírica antifúngica (TEA) a la administración de fármacos antifúngicos en presencia de fiebre persistente o refractaria en pacientes que están en alto riesgo de desarrollar una infección por hongos y en los que no se ha demostrado la candidiasis invasiva (5, 7, 18). Este riesgo está definido por una serie de factores asociados a las condiciones del paciente, comentados previamente. Las directrices para su indicación, según lo publicado por las guías IDSA (Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas) 2009, sugieren que en pacientes inestables desde el punto de vista hemodinámico, en pacientes previamente expuestos a un azol y en aquellos que se sabe tienen colonias de especies de *Candida* resistentes a azoles, es preciso dar preferencia a una equinocandina. La terapia empírica con fluconazol podría ser tomada en cuenta en enfermos no críticos que se sospeche colonización por especies de *Candida* susceptibles a los azoles o sin exposición previa (15). Existen otras sociedades que han establecido directrices para el uso de terapia empírica en los pacientes no neutropénicos, como lo que reportan las guías europeas para el manejo de la candidemia, quienes

sugieren el inicio de la terapia empírica con equinocandinas independiente del estado del paciente (19). De esta forma se hace evidente que los criterios definitivos para su inicio y el medicamento de elección varía, sin haberse podido establecer un consenso universal.

En vista de lo señalado y tomando en cuenta el hecho que, en nuestro país, no se cuenta con la documentación suficiente sobre la epidemiología de los factores de riesgo para la población, así como tampoco están establecidas las directrices para el inicio de la terapia empírica antifúngica, hizo necesario el desarrollo de esta investigación, estableciéndose como objetivo evaluar la terapia empírica antifúngica en pacientes con factores de riesgo para candidemia, ingresados en la Unidad de cuidados intensivos de la ciudad hospitalaria "Dr. Enrique Tejera" Enero-Junio 2014.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Se presenta una investigación descriptiva, prospectiva y de corte transversal, donde la población en estudio estuvo conformada por pacientes ingresados en la Unidad de cuidados Intensivos de la ciudad hospitalaria "Dr. Enrique Tejera", en el periodo Enero-Junio 2014. La muestra, de tipo no probabilística, con un total de 79 pacientes, estuvo sujeta a los criterios de exclusión: pacientes neutropénicos, pacientes con patologías hematológicas. Se definen dichos criterios de exclusión en vista que se pretende evaluar el uso de la terapia empírica, y en estos pacientes los criterios para su indicación están dirigidos bajo distintos protocolos (14,19).

**Recolección de datos.** Se realizó la revisión documental de las historias clínicas de los pacientes incluidos en el estudio. Los datos recolectados se vaciaron en un instrumento de recolección tipo Ficha donde se incluyó el puntaje de Candida Score.

**Definición de términos.** Se tomó como factores de riesgo para candidemia los descritos en las guías para el manejo de candidemia publicadas en 2009 por el IDSA y los considerados en las escalas de riesgo como la regla de Ostrosky-Zeichner, Candida Score y Score de Sevilla (7,10,11,12) siendo estos: colonización por *Candida*, severidad de la enfermedad expresada de acuerdo a la hemodinamia del paciente (sepsis severa o shock séptico), número de agentes antibióticos de amplio espectro utilizados (cobertura de gérmenes Gram positivos y negativos) y la duración del uso (mayor a 7 días), cirugía previa (especialmente la cirugía abdominal), recepción de la hemodiálisis, uso de catéteres venosos centrales más de 7 días, recepción de la nutrición parenteral, duración de estancia en UCI mayor a una semana (7 días), Diabetes Mellitus, grandes quemados y múltiples transfusiones de hemoderivados.

Se definió como terapia empírica a aquella indicada previa a la documentación de cualquier forma fúngica en los

pacientes en presencia de fiebre persistente o refractaria en pacientes que están en alto riesgo de desarrollar una infección sistémica por *Candida* (5,7,14,17,19).

La evolución de los pacientes con respecto a su condición clínica al momento de la indicación de la terapia empírica fue evaluada a las 24, 48 y 72 horas posteriores a la indicación del fármaco antifúngico.

**Análisis estadísticos.** Una vez recolectada la información, se procedió a procesarla estadísticamente con el SPSS versión 19.0 para ambiente Windows. Los resultados del análisis estadístico se presentan en cuadros de frecuencia y asociación, donde se muestran frecuencia y porcentajes de las categorías de las variables. Además valores mínimos, máximos, medios y desviación estándar de algunas de ellas. Las pruebas estadísticas utilizadas fueron, la prueba de bondad de ajuste y de homogeneidad de Chi cuadrado ( $\chi^2$ ).

Para el análisis de significación fue utilizado como criterio de error de azar el valor de probabilidad igual o menor del 5% ( $P \leq 0,05$ ).

## RESULTADOS

El sexo masculino fue predominante ( $\chi^2 = 3,65$ ; g.l. = 1;  $P < 0,06$ ) con representación del 60,8% contra un 39,2% del sexo femenino. La edad promedio fue de 32,21 años, los pacientes con 20 a 29 años fueron mayoría pero no significativa ( $\chi^2 = 3,17$ ; g.l. = 3;  $P < 0,36$ ).

La distribución de los principales factores de riesgo para candidemia observados en los pacientes puede evidenciarse en la Tabla 2.

Con relación al Candida Score, la mayoría tuvo cero puntos, siendo este grupo el 30,4% de todos los pacientes. Con un punto hubo un 20,3%, con dos puntos el 15,2%, con tres puntos 22,8% de los pacientes y con más de tres el 11,3%. No hubo una puntuación predominante de forma significativa, al ser  $\chi^2 = 8,40$  con cuatro grados de libertad y error de azar  $P < 0,08$ . Sin embargo al tomar en cuenta que los pacientes en riesgo son aquellos con 3 puntos o más, se denota un total de 27 pacientes (34,1%) representado estos la mayoría porcentual.

Treinta y cinco pacientes (44,3%) recibieron terapia empírica antifúngica, de los cuales 80% fue con Fluconazol, 17,1% con Anidulafungina y sólo uno (2,9%) con Itraconazol. El motivo más frecuente para la indicación de la terapia empírica antifúngica fue la fiebre en 65,7% de los pacientes ( $\chi^2 = 49,14$ ; g.l. = 4;  $P < 0,0001$ ). Con respecto a la evolución de los pacientes según la indicación de terapia empírica fueron los cuadros evolutivos de mejoría y mantenimiento de la condición clínica los predominantes de manera significativa ( $\chi^2 = 8,54$ ; g.l. = 3;  $P < 0,04$ ).

**Tabla 2.** Distribución de los pacientes según factores de riesgo presentes para candidemia en la UCI.

Factores de riesgo		Total (%)*
Colonización de <i>Candida</i>		
Orina		2 ( 2,5)
Abdomen		1 ( 1,3)
Oral		1 ( 1,3)
Punta del catéter		1 ( 1,3)
Negativa		74 (93,6)
Gravedad de la enfermedad		
Sepsis severa		22 (27,9)
Shock séptico		14 (17,7)
Hemodinámicamente estable		43 (54,4)
Agentes antibióticos de amplio espectro (dos o más)		51 (64,6)
Agentes antibióticos de amplio espectro (uno)		18 (22,8)
Sin antibióticos		10 (12,6)
Días con antibióticos $\geq 7$ días		66 (83,5)
Días con antibióticos $< 6$ días		13 (16,5)
Cirugías anteriores no invasivas		27 (34,2)
Cirugías anteriores altamente invasivas (abdominales)		12 (15,2)
Ninguna		40 (50,6)
Uso de vía venosa central (días) 0 – 7		25 (31,6)
Uso de vía venosa central (días) 7 -14		20 (25,3)
Uso de vía venosa central (días) 14 o más		34 (43,0)
Quemados		
Ninguno		0 (0)
Hemodiálisis no		78 (59,3)
Hemodiálisis si		1 ( 1,3)
Pacientes politransfundidos	no	72 (91,1)
Pacientes politransfundidos	si	7 ( 8,9)
Diabetes	no	78 (59,3)
Diabetes	si	1 ( 1,3)
Nutrición parenteral	si	42 (53,2)
Nutrición parenteral	no	37 (46,8)
Días en la UCI:	menos de 7	17 (21,5)
Días en la UCI:	$\geq 8$	62 (78,5)

## DISCUSION

La candidemia constituye una causa importante en el incremento de la mortalidad de los pacientes críticos, que, al no reconocer a tiempo los factores de riesgo y demorar el inicio de la terapéutica se puede incrementar, hasta el doble, el riesgo de muerte de los pacientes.

Con respecto a la distribución por edad y sexo de los pacientes estudiados predominó el sexo masculino con un 60,8% de la población estudiada, con un promedio de edad en la población de 32 años, bastante menor a lo encontrado por Ostrosky en 2007(12) quien al estudiar una población de 2890 pacientes encontró una edad promedio de 59 años y no evidenció diferencias en cuanto al género, lo cual contrasta con los resultados de esta investigación. Hermsen en 2008(9), también reporta una edad promedio mayor de 60 años. Similar a los datos aportados por este estudio, es lo señalado por Ye XR et al. en 2013 (21), quienes evidenciaron predominio de género masculino. Sin embargo, su promedio de edad también fue mayor. No obstante, al compararlo con un estudio que evaluó la epidemiología de la candidemia en Latinoamérica en 2013 que incluyó datos de Venezuela, reportando una incidencia de candidemia de 1,72 por cada 1000 pacientes, allí obtienen una edad promedio de 26 años con un predominio del sexo masculino (22).

Esta investigación realizó una búsqueda de los factores de riesgo para candidemia en los pacientes de la unidad de cuidados intensivos de la ciudad hospitalaria "Dr. Enrique Tejera", En la Tabla 2 se muestra la distribución de los pacientes según los factores de riesgo reportados. Como resultado arrojó que todos los pacientes en el período estudiado presentaban más de un factor de riesgo para candidemia con una media de 4 factores de riesgo para la población evaluada. Los factores de riesgo más frecuentes encontrados fueron: el uso de catéteres venosos centrales, el uso de agentes antibióticos de amplio espectro, la estancia mayor a una semana en la UCI y la Nutrición Parenteral Total (NPT).

Comparando estos resultados con lo descrito por Blumberg en 2001(23) en un estudio donde se evaluó los factores de riesgo para candidemia en pacientes críticos quirúrgicos, el factor de riesgo más prevalente fue el uso de catéteres venosos centrales (CVC), seguido de cirugía abdominal, uso de agentes antimicrobianos de amplio espectro (AAE) y la NPT. En 2008, Chow (24), al comparar los factores de riesgo para diferentes especie de Candida; reportó como factores más frecuentes, independientes de la especie evidenciada, el uso de antibióticos, la presencia de CVC, y las transfusiones, resaltando que esta última se presentó en un escaso porcentaje de los pacientes estudiados. Los datos de esta investigación también son comparables con los datos reportados por Hermsen en 2011(9), quien al validar y comparar las escalas de riesgo para candidemia, refiere que los factores de riesgo más frecuentes de su población en orden decreciente fueron el uso de AAE, uso de CVC, cirugías abdominales y NPT.

Al evaluar el Candida Score de los pacientes previo a la indicación de cualquier terapia antifúngica encontramos, que si bien al distribuirlos en grupos de acuerdo a la puntuación, la mayoría tuvo cero puntos al considerar a los pacientes en riesgo o con criterio de indicación de terapia empírica, pacientes con puntuación de 3 puntos o más, representaron una mayoría grupal. Este riesgo se definió de acuerdo a lo que expresa León et al en 2008(13), quien validó la escala de Candida Score, aseverando que los pacientes con menos de 3 puntos de CS era improbable que presentaran candidemia. Este Score puede aplicarse con una sensibilidad de 81% y una especificidad de 74%. El resultado obtenido en este estudio es similar a lo reportado por Leroyet al (3) en 2011, quien evaluó el Candida Score en pacientes críticamente enfermos, evidenciado que si bien de manera aislada la mayoría la representaron aquellos pacientes con CS menor de 3, al sumar los pacientes con más de 3 puntos obtuvo una mayoría porcentual. Una distribución similar obtuvo también Azoulay et al, en 2012 (25), cuando, al evaluar la indicación de terapia empírica en pacientes sin candidemia documentada, utilizaron el Candida Score como escala de riesgo y allí encontraron que el total de pacientes con puntaje de 0-1 punto fue predominante de manera numérica sin embargo no de manera significativa estadísticamente (1019 vs 994 pacientes respectivamente).

Al evaluar la TEA de acuerdo al fármaco utilizado, pudimos constatar que el fármaco de primera elección fue en la mayoría de los casos, fluconazol, dejando las equinocandinas para los casos de pacientes inestables hemodinámicamente. Esto está en correlación con las indicaciones para terapia empírica de las guías para el manejo de Candidemia IDSA 2009 (15), donde expresan que el fármaco de primera elección para la terapia empírica en pacientes estables hemodinámicamente no expuestos previamente a azoles es el fluconazol. Sin embargo difiere de lo que refieren las guías europeas (ESCMID) en 2011 (19), quienes sugieren el uso de equinocandinas como primera elección. De igual manera lo expresan las recomendaciones para el manejo de candidemia en Latinoamérica en 2013(4), quienes para terapia empírica indican que el manejo en los pacientes con riesgo para candidemia debe hacerse igual que el de los casos de candidemia documentada, considerando las equinocandinas como fármaco de primera línea.

El motivo más frecuente para indicación y el inicio de la TEA en los pacientes estudiados fue la presencia de fiebre a pesar de la cobertura con antibióticos de amplio espectro, lo que ocurrió en 23 de los 35 pacientes que recibieron dicha terapia. Esta indicación en base a la persistencia febril es coherente con la definición de TEA, que sugiere que en este grupo de pacientes todos presentaban más de un factor de riesgo y en quienes había persistencia febril a pesar de no haberse documentado Cándida.

Teniendo en cuenta la severidad de su compromiso clínico se debía iniciar la terapia empírica sin esperar el deterioro del paciente o la documentación del hongo (5, 7, 14, 17,

19), pues la instauración de la terapia empírica en las primeras 48 horas de la sospecha es uno de los principales factores protectores de mortalidad (26). Zoya (27) describe que la candidemia es una de las patologías en las cuales la instauración de la terapia empírica en las primeras 24 horas es la más incongruente, por lo pobre de sus criterios y la dificultad en su diagnóstico.

Al evaluar la evolución de los pacientes que recibieron la TEA se evidenció que del total de pacientes que la recibieron la mayoría se benefició de ella pues evolucionaron de forma satisfactoria y mejoraron su condición clínica. Sin embargo, no es depreciable el número de pacientes que no mejoró y que debe ser tomado en cuenta para optimizar el diagnóstico temprano y la indicación de terapia empírica. Aquí es importante acotar la dificultad que se presenta en nuestro centro para hacer un diagnóstico definitivo de la causa de fiebre en los pacientes por las limitaciones económicas e institucionales del centro hospitalario que no permiten realizar a tiempo los cultivos necesarios para adecuar la terapéutica de manera dirigida al agente causal.

En el caso de tratarse de un hongo desconoceríamos al agente y su susceptibilidad a los antifúngicos y estudios recientes han demostrado que existe una emergencia de especies de *Candida* resistente a los azoles con variación geográfica importante (28). Sin embargo, según los datos aportados por Nucci en Latinoamérica (22), parecen ser bajas las tasas de frecuencia de estos microorganismos. Por otro lado algunos estudios han descrito que el uso de terapia empírica con azoles no tuvo impacto significativo en la mortalidad de los pacientes (14,29), lo cual pudo haber ocurrido en nuestra población. También Leroy et al (3) observó altas tasas de mortalidad en sus pacientes (53%) a pesar de la terapia empírica.

Por último, al correlacionar el *Candida* Score con el uso de terapia empírica y la evolución de los pacientes pudimos ver que de los 35 pacientes que recibieron terapia empírica no todos presentaban CS de 3 o más y es destacable que en el grupo de los pacientes que evolucionaron de manera satisfactoria esta la mayoría con bajo puntaje para CS, mientras que el grupo de pacientes que se deterioró o falleció todos tenían un elevado puntaje de CS. Esto puede relacionarse con el hecho de que este puntaje toma en cuenta el estado hemodinámico del paciente y a mayor compromiso, mayor puntaje y a su vez el compromiso hemodinámico está relacionado con una mayor tasa de mortalidad. Los hallazgos de esta investigación son comparables a lo reportado por Leroy et al en 2011 (3), quienes obtuvieron una tasa de mortalidad significativamente menor en los pacientes con CS menor de 2 y no observaron una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos al compararlo con los que recibieron terapia empírica (3). Es importante acotar que los 27 pacientes con CS mayor a 3 todos recibieron TEA beneficiándose así de los efectos que esta pudiera tener en el curso de la patología. Esto según, León en 2009 (13) los pacientes críticos con un CS

mayor de 3 con certeza se benefician de recibir TEA. Esto no ocurrió en el estudio de Leroy et al (3) en el que no todos los pacientes con CS significativo recibieron TEA y tal vez esto influyó en la tasa de mortalidad de su población. Sin embargo Playford en 2010 (30), expresa que, a pesar de los múltiples fármacos y estrategias para el manejo de candidemia la mortalidad por esta patología sigue siendo alta.

## CONCLUSIONES

Reconocer los factores de riesgo para candidemia es una herramienta útil para reducir la morbilidad y mortalidad de los pacientes pues optimiza la instauración de terapia antifúngica apropiada de forma empírica y bien dirigida.

Es evidente que al identificar los factores de riesgo para candidemia más frecuentes de la población estudiada estos coinciden con los reportados por la literatura mundial pudiendo utilizarse de forma universal como predictores y con ellos considerar el inicio de terapia empírica en los pacientes de esta investigación.

El CS fue positivo en menos de la mitad de la población estudiada. Sin embargo, todos los pacientes presentaban más de un factor de riesgo por lo que podemos inferir que en los pacientes estudiados, este no constituye una herramienta fidedigna para evaluar el riesgo de candidemia y más considerando las dificultades para la documentación y tipificación de los gérmenes en el centro donde se desarrollo esta investigación.

El fármaco de elección para el inicio de terapia empírica en la Unidad de Cuidados Intensivos de la ciudad hospitalaria "Dr. Enrique Tejera" el centro fue el fluconazol, en correlación a las indicaciones derivadas del IDSA (15), teniendo este una respuesta terapéutica satisfactoria en todos los pacientes

El uso de la terapia empírica tuvo un impacto positivo en la población de pacientes estudiados, observado que la mayoría porcentual evolucionó hacia la mejoría de las condiciones clínicas, en contraste con solo 4 pacientes que fallecieron.

Por lo que, por lo que tomando en cuenta esto y las limitaciones para la documentación de hongos de forma breve en los pacientes de la CHET, la terapia empírica constituyó una herramienta útil para reducir la mortalidad de estos pacientes.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cervera C. Candidemia y candidiasis invasora en el adulto. Formas clínicas y tratamiento. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2012; 30(8):483–491.
2. Ajenjo MC, Aquevedo A, Guzmán AM, Poggi H, Calvo M, Castillo C, et al. Epidemiological profile of invasive candidiasis in intensive care units at a university hospital. *Rev. chil. infect.* 2011; 28(2): 118-122

3. Leroy G, Lambiotte F, Thévenin D, Lemaire C, Parmentier E, Devos P, et al. Evaluation of "Candida score" in critically ill patients: a prospective, multicenter, observational, cohort study. *Annals of Intensive Care* 2011; 1:50.
4. Nucci M, et al. Recommendations for the management of candidemia in adults in Latin America. *Rev Iberoam Micol.* 2013; 30:179–188.
5. Mikulska M, Bassetti M, Ratto S, Viscoli C. Invasive Candidiasis in Non-Hematological Patients. *Medit J HematInfectDis* 2011, 3: e2011007.
6. Ríos E, Gómez L, Maica L, Romero M, et al. Diagnóstico y tratamiento de la candidiasis invasiva en el adulto. México. Secretaría de Salud 2012. Disponible en [http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/562\\_GPC\\_CandidiasisInvasiva/GER\\_CandidiasisInvasiva.pdf](http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/562_GPC_CandidiasisInvasiva/GER_CandidiasisInvasiva.pdf)
7. Paramythiotou E, Frantzeska F, Aikaterini F, Apostolos A and Dimopoulos G. Invasive Fungal Infections in the ICU: How to Approach, How to Treat. *Molecules* 2014, 19, 1085-1119
8. Cuétara M, Alhambra A, Palacio A. Diagnóstico microbiológico tradicional de la candidiasis invasora en el enfermo crítico no neutropénico. *Rev Iberoam Micol* 2006;23:4-7
9. Hermsen E, Zapapas M, Maiefski M, Rupp M, et al. Validation and comparison of clinical prediction rules for invasive candidiasis in intensive care unit patients: a matched case-control study. *CriticalCare* 2011, 15:R198.
10. Eggimann P, Ostrosky-Zeichner L. Early antifungal intervention strategies in ICU patients. *Curr Opin Crit Care.* 2010; 16(5):465-469. Doi10.1097.
11. Montero J, León C. Resumen de las recomendaciones terapéuticas para infecciones fúngicas en el paciente crítico no neutropénico: una visión multidisciplinar. *Farm Hosp* 2005; 29: 283-289.
12. Ostrosky-Zeichner L, Sable C, Sobel J, Alexander B, et al. Multicenter retrospective development and validation of a clinical prediction rule for nosocomial invasive candidiasis in the intensive care setting. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2007, 26:271-276
13. León C, Ruiz-Santana S, Saavedra P, Almirante B, Nolla-Salas J, Alvarez-Lerma F. et al. A bedside scoring system ("Candida score") for early antifungal treatment in nonneutropenic critically ill patients with Candida colonization. *Crit Care Med.* 2006, 34:730-7. Doi10.1097.
14. León C, Ruiz-Santana S, Saavedra P, Galván B, et al. Usefulness of the "Candida score" for discriminating between Candida colonization and invasive candidiasis in non-neutropenic critically ill patients: a prospective multicenter study. *Crit Care Med.* 2009 May;37(5):1624-33
15. Pappas P, Kauffman C.A, Andes D. Clinical Practice Guidelines for the Management of Candidiasis: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2009; 48:503–35. Disponible en [cid.oxfordjournals.org/content/.../503.1.full.pdf+ht](http://cid.oxfordjournals.org/content/.../503.1.full.pdf+ht).
16. Méan M, Marchetti O and Calandra T. Bench-to-bedside review: Candida infections in the intensive care unit. *Critical Care* 2008, 12:204.
17. Blanco C, Riera M, Borrell N. Candidemia y candidiasis diseminada en pacientes no neutropénicos. Unidad de Cuidados Intensivos- Infección Hospitalaria y Política de Antibióticos Mayo 2009. Palma de Mallorca: Hospital Son Dureta. Mayo 2009. URL disponible en: <http://www.elcomprimido.com/FARHSD/ENLACESNOVEDADES.html>
18. Noriega-Iriondo M y cols. El espectro de la candidiasis en la Unidad de Terapia Intensiva. *Revista de Investigación Médica Sur, México.* Vol. 15, núm. 3, Julio-Septiembre 2008.
19. Cuenca-Estrella M, Verwei P. E, Arendrup M. C, Arkan-Akdagl S. ESCMID\* guideline for the diagnosis and management of Candida diseases 2012. *Clin Microbiol Infect* 2012; 18 (Suppl. 7): 9–18.
20. Hernández R, Fernández C, Baptista Pilar. Metodología de la investigación. 3º ed. México Df, Mc Graw Hill; 1991
21. Ye , Hu BJ, XD G, Ma J. Analysis of clinical characteristics and risk factors associated with prognosis of patients with candidemia. 2013 Oct 29; 93(40):3193-3196.
22. Nucci M, Queiroz-Telles F, Alvarado-Matute T, Tiraboschi IN, Cortes J, et al. (2013) Epidemiology of Candidemia in Latin America: A Laboratory-Based Survey. *PLoS ONE* 8(3): e59373. doi:10.1371/journal.pone.0059373. Disponible en <http://www.plosone.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0059373>
23. Blumberg H, Jarvis W, Soucie J, Edwards J et al. Risk Factors for Candidal Bloodstream Infections in Surgical Intensive Care Unit Patients: The NEMIS Prospective Multicenter Study. *Clinical Infectious Diseases* 2001; 33:177–86
24. Chow JK, Golan Y, Ruthazer R, Karchmer A, Carmeli Y, Lichtenberg, et al. Factors Associated with Candidemia Caused by Non-albicans Candida Species Versus Candida albicans in the Intensive Care Unit. *CID Oxford Journals.*2013; 2008:46 (8) 1206-1213
25. Azoulay E, Dupont H, Tabak A, Lortholary O, Stahl JP, Francois A, Martin C, et al. Systemic antifungal therapy in critically ill patients without invasive fungal Infections. *Crit Care Med* 2012;40:813-22
26. Gómez J, García-Vázquez E, Hernández A, Espinosa C et al. Candidemias nosocomiales: nuevos retos de un problema emergent. *Rev Esp Quimioter* 2010;23(4):158-168
27. Zoya C, Marra A, Edmond M, da Silva E and Pires C. Time to blood culture positivity as a predictor of clinical outcome in patients with Candida albicans bloodstream infection. *BMC Infectious Diseases* 2013, 13:486
28. A. del Palacio et al. Epidemiología de las candidiasis invasoras en población pediátrica y adulta. *Rev Iberoam Micol.* 2009; 26(1):2-7.
29. Schuster MG, Edwards JE Jr, Sobel JD, et al. Empirical fluconazole versus placebo for intensive care unit patients: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2008; 149:83–90.
30. Playford E.G, Lipman J, Sorrell T.C. Prophylaxis, empirical and preemptive treatment of invasive candidiasis. *Curr Opin Crit Care.* 16(5):470-474. Doi10.1097.

## Nuevo método de evaluación del efecto antiparasitario en modelos *in vitro* e *in vivo*, a través de la visualización de *Trypanosoma cruzi*-GFP.

# Salus

Rev. Salus.UC. 20(3):35-40.2016

*New method of evaluation of the antiparasitic effect models in in vitro and in vivo, through the viewing of Trypanosoma cruzi-GFP*

Samuel Alfonso<sup>1</sup>, Jorge Núñez-Durán<sup>1</sup>, Melisa Gualdron López<sup>2</sup>, Juan Luis Concepción<sup>2</sup>, Yael García-Marchan<sup>1</sup>, Xenón Serrano-Martín<sup>1</sup>

### RESUMEN

Los tratamientos de primera línea para la enfermedad de Chagas generan importantes efectos adversos que acentúan el deterioro de la salud en los pacientes. La necesidad de generar fármacos alternativos ha permitido desarrollar estudios donde se emplean parásitos capaces de expresar una proteína fluorescente, a fin de correlacionar fluorescencia con población de protozoarios. En este sentido, ideamos una metodología para el seguimiento de la proliferación de *Trypanosoma cruzi*-GFP (Green Fluorescent Protein) en modelos *in vitro* e *in vivo*, empleando el equipo iBox-UVP. Los ensayos *in vitro* se iniciaron con una curva de calibración usando concentraciones entre 5x10<sup>5</sup> y 5x10<sup>7</sup> parásitos/mL. Seguidamente, con una curva de proliferación evidenciamos a través de la fluorescencia la susceptibilidad de los parásitos frente a la droga comercial Benznidazol (IC<sub>50</sub>= 5,3±1,3 μM). En el ensayo *in vivo* se corroboró cualitativamente el efecto quimioterapéutico del Benznidazol (100 mg/kg/día) en ratones C57BL/6, partiendo de un inóculo de 2,5x10<sup>5</sup> parásitos, haciendo captura de imágenes de fluorescencia cada dos días a partir del día 1, e inicio del tratamiento por vía oral el sexto día. El coeficiente de correlación cercano a 1 obtenido en la curva de calibración habla de un método de cuantificación parasitario sencillo y robusto; también los ensayos en modelos *in vitro* e *in vivo* permitieron monitorear el efecto dosis-dependiente de Benznidazol sobre *T. cruzi*-GFP. En síntesis, elaboramos una metodología novedosa, rápida, no invasiva y que sigue en tiempo real la respuesta quimioterapéutica de drogas anti-*T. cruzi*.

**Palabras Clave:** Enfermedad de Chagas, proteína fluorescente, *Trypanosoma cruzi*-GFP, benznidazol.

### ABSTRACT

The first-line treatments for Chagas disease generate significant adverse effects that accentuate the health deterioration in patients. The need to generate alternative drugs has led to the development of studies in which parasites will express a fluorescent protein, and correlate this expression with protozoan population. We devised a methodology for monitoring the proliferation of *Trypanosoma cruzi*-GFP (Green Fluorescent Protein) in models *in vitro* and *in vivo*, using the equipment iBox-UVP. *In vitro* assays were initiated with a calibration curve using concentrations between 5x10<sup>5</sup> and 5x10<sup>7</sup> parasites/mL. Subsequently, with a proliferation curve, through fluorescence we determined the susceptibility of the parasites against the commercial drug Benznidazol (IC<sub>50</sub>= 5,3±1,3 μM). *In vivo* assays corroborated qualitatively the chemotherapeutic effect of Benznidazol (100 mg/kg/day) in C57BL/6 mice, starting from an inoculum of 2.5x10<sup>5</sup> parasites, making capture of fluorescence imaging every two days from day 1, and starting oral treatment on the sixth day. The correlation coefficient close to 1 obtained in the calibration curve showed that this quantification method of parasites is simple and robust; assays *in vitro* and *in vivo* allowed monitoring dose-dependent effects of Benznidazol against *T. cruzi*-GFP. We have produced an innovative, rapid, non-invasive method that monitors in real time the chemotherapeutic response of anti-*T. cruzi* drugs.

**Key words:** Chagas disease, fluorescent protein, *Trypanosoma cruzi*-GFP, benznidazol.

### INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Chagas es causada por el protozoario *Trypanosoma cruzi* y se transmite a los humanos principalmente por el contacto directo con orina y heces infectadas provenientes de insectos triatomíneos cuando éstos se alimentan de sangre. Se estima que 7 millones de personas están infectadas (la mayoría en América Latina), siendo 1 de las 6 enfermedades tropicales con las tasas de mortalidad y morbilidad más altas del planeta (1). Es considerada una enfermedad desatendida que afecta principalmente zonas en situación de pobreza, cuyas condiciones de salubridad y programas de prevención son precarios (2). En Venezuela se tiene un repunte en el número de casos reportados en zonas como la región capital, los estados Vargas, Cojedes y Lara, y en la región sur-oriente del país (3).

Dado que esta patología no cuenta con una vacuna y el tratamiento quimioterapéutico que se utiliza es poco eficiente en la fase crónica, tóxico y tiene un elevado costo económico para los pacientes, se dirigen esfuerzos en desarrollar alternativas farmacológicas efectivas a bajas dosis y sin

<sup>1</sup> Laboratorio de Biología y Quimioterapia de Parasitosis Tropicales, Área de Salud, Fundación Instituto de Estudios Avanzados (IDEA), Caracas, República Bolivariana de Venezuela.

<sup>2</sup> Laboratorio de Enzimología de Parásitos, Centro de Ingeniería Genética, Departamento de Biología, Facultad de Ciencias, Universidad de Los Andes, Mérida, República Bolivariana de Venezuela.

**Autor de Correspondencia:** Xenón Serrano

**E-mail:** xenonserrano@gmail.com

**Recibido:** 28-06-2016 **Aprobado:** 21-11-2016

resultados desfavorables sobre la salud de las personas infectadas (4). Entre las investigaciones que se adelantan resalta el uso de parásitos capaces de generar fluorescencia, fenómeno que ocurre cuando son expuestos a una fuente de radiación electromagnética con una longitud de onda específica (5). Esta propiedad la adquieren a través de un proceso de transfección, en donde se introduce un plásmido de ADN compuesto por varios genes que codifican para proteínas específicas, entre ellas la proteína fluorescente (gen reportero). Así, parásitos con una transfección estable pueden ser monitoreados, seleccionados y posteriormente evaluados biológicamente (6).

La razón por la que se utilizan parásitos de *T. cruzi* transfectados, es porque la energía emitida en forma de fluorescencia desde estos microorganismos puede ser captada para realizar estudios de proliferación parasitaria, donde la intensidad de fluorescencia que se registre se correlaciona directamente con el número de protozoarios vivos (7). Adicionalmente, la capacidad de cuantificar con una proteína fluorescente sin la adición de sustratos y cofactores hace que sea un marcador conveniente para ensayos cuantitativos (7).

Existen una amplia gama de proteínas fluorescentes que emiten en gran parte del rango de luz visible del espectro electromagnético; todas ellas con diferentes usos y aplicaciones (8). Para los ensayos con parásitos de *T. cruzi* las más utilizadas son la proteína verde fluorescente o GFP (del inglés Green Fluorescent Protein) y la proteína roja fluorescente también conocida como RFP (del inglés Red Fluorescent Protein) (6).

De acuerdo a lo anterior, nos planteamos desarrollar una metodología para la visualización de parásitos *T. cruzi*-GFP en modelos *in vitro* e *in vivo*, utilizando el equipo de imagenología avanzada iBox Explorer2 UVP. Este equipo cuenta con una novedosa tecnología capaz de capturar imágenes de células fluorescentes en alta resolución a escala macroscópica (cm) y microscópica ( $\mu\text{m}$ ). Lo anterior permite hacer un monitoreo y seguimiento en tiempo real de la respuesta protozoaria a la acción de compuestos químicos alternativos de origen sintético, a fin de establecer potenciales candidatos que surjan como tratamiento quimioterapéutico a la enfermedad de Chagas.

Resulta importante mencionar que este tipo de aplicaciones son pioneras en el campo de la evaluación de quimioterapias antiparasitarias en Venezuela, y se espera que esta herramienta brinde respuestas oportunas a esta grave parasitosis que afecta la calidad de vida de millones de personas.

## MATERIALES Y MÉTODOS

**Parásitos y animales.** Epimastigotes de *Trypanosoma cruzi* de la cepa YBM marcados con la proteína verde fluorescente pTREX\_GFPskl constitutiva del plásmido de ADN ubicado en el glicosoma del parásito, que llamaremos YBM-GFP, fueron mantenidos a 29 °C en medio de cultivo LIT (triptosa

15 g/L, extracto de levadura 5 g/L, extracto de hígado 2 g/L, glucosa 4 g/L, cloruro de sodio 9 g/L, cloruro de potasio 0,4 g/L y fosfato ácido de sodio 7,5 g/L) suplementado con 20 g/L de Hemina y 10 % de suero fetal bovino (SFB) inactivado.

Ratones machos de la cepa C57BL/6, con 6 semanas de nacidos y un peso cercano a los 30 gramos, fueron usados y mantenidos bajo ambientes controlados, cumpliendo con las normativas éticas y profesionales establecidas nacional e internacionalmente.

**Equipo.** Las metodologías *in vitro* e *in vivo* se desarrollaron utilizando el equipo iBox® Explorer2™ Imaging Microscope, de la marca UVP, que captura imágenes de células fluorescentes en alta resolución a escala macroscópica (cm) y microscópica ( $\mu\text{m}$ ), a través de un sistema de cámaras con nueve grados de magnificación. En adelante llamaremos a este equipo TM2.

### Generación de *T. cruzi* fluorescente (YBM-GFP).

**Construcción del plásmido:** El vector pTREX fue donado por el Dr. Takeshi Nara de la Universidad de Tokio. El gen GFP fue amplificado desde pEGFP\_C3 (Clontech) con los primers GFPF or ward GGGGGATCCATGGTGAGCAAGGGCGAGGAGC y GFP ReverseGGTGGATGGATCCCCCGCGGTACTTACGACTGC. El vector pTREX\_GFP\_skl fue construido a partir del vector pHD1336-GFPskl (la GFP lleva en el C-terminal la secuencia SKL, señal de importación al glicosoma). El fragmento correspondiente al ORF de la GFP skl mas una extensión de 355 pb fue escindido del vector pHD1336\_GFP-skl por digestión usando las enzimas de restricción HindIII y XhoI. El fragmento de 1155 pb fue posteriormente ligado usando los mismos sitios de restricción en el vector pTREX. Mezclas de ligación fueron usadas para transformar la cepa de *Escherichia coli* XI1-blue. Las colonias positivas para la doble resistencia Tet+/Amp+ fueron seleccionadas y los plásmidos recombinantes fueron purificados con buffer EasyPrep y analizados por digestión usando HindIII/XhoI.

**Transfección:** Un cultivo de 40 mL epimastigotes de la cepa YBM de *T. cruzi* fueron crecidos hasta alcanzar un densidad celular entre 0,5 y  $1 \times 10^7$  parásitos/mL y se centrifugaron a 4000 g por 5 min a temperatura ambiente. El sedimento celular fue lavado por centrifugación dos veces con 10 mL de PBS frío estéril. Los parásitos fueron resuspendidos en 400  $\mu\text{L}$  de buffer de electroporación/transfección (140 mM NaCl, 25 mM HEPES, 0,74 mM Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>, pH 7,5), a una densidad de  $1 \times 10^8$  parásitos/mL (9). Las células fueron entonces transferidas a una cubeta de 0,4 cm de paso de luz y fueron añadidos 50  $\mu\text{g}$  de ADN plasmídico (pTREX\_GFPskl). La mezclas fueron incubadas por 10 min en hielo y entonces sujetas a un pulso de 50  $\mu\text{F}$ , 25 $\Omega$  y 0,375 V, con el equipo Harvard Apparatus Btx Ht 100, placa manejador de alto rendimiento Electroporation Lab (Harvard, USA). Las células electroporadas fueron mantenidas en hielo hasta ser transferidas a cajas de cultivo celular de 25 mm<sup>3</sup> con 10 mL de medio LIT suplementado con 10 % SFB e incubadas a

28°C por 48 horas (10). Después de este tiempo 500 µg/ml de G418 (Geneticin, Sigma) como agente seleccionador de epimastigotes transfectados, fueron añadidos a los cultivos.

**Selección.** La morfología y el número de parásitos fueron chequeados con un microscopio óptico invertido (Nikon eclipse 80i). A los 23 días de la transfección los parásitos fueron diluidos a la mitad en medio LIT fresco suplementado con 500 µg/mL de G418. Se realizó la selección en una placa de 24 pozos (1 mL/pozo), con repetidas diluciones hasta lograr obtener clones resistente a G418 y que expresaran la GFP en el glicosoma de forma homogénea en todos los parásitos.

**Inmunomicroscopía de fluorescencia.** Para el análisis de la GFP fluorescente en el glicosoma de los epimastigotes transfectados, las células fueron lavadas tres veces con PBS y fijadas por incubación con 4% de paraformaldehído en PBS por 10 min. Los parásitos fueron lavados con PBS y adheridos a portaobjetos cubiertos con 0,1 % de poli-L-lisina por 10 min. Ellos fueron entonces lavados nuevamente con PBS para remover las células no adheridas. El ADN fue teñido con 1 mg/mL de DAPI por 5 min en PBS y seguidamente fueron lavados cinco veces con PBS (11). Finalmente los portaobjetos fueron montados con 90 % de glicerol en PBS y 5 % m/v 1,4-diazabicio (2,2,2)octano (DABCO) y analizados en un microscopio invertido.

**Curva de calibración.** A través de diluciones seriadas y por conteo directo se prepararon 9 soluciones de epimastigotes de YBM-GFP (entre 5x10<sup>5</sup> y 5x10<sup>7</sup> parásitos/mL), que se dispusieron por triplicado en una microplaca de 96 pozos. Se usó como blanco del ensayo el medio LIT solo, a un volumen de 150 µL por pozo. Para realizar la captura de imágenes fluorescentes con TM2 se diseñó un molde ajustable a la plataforma de visualización y captura de imagen, que permite una ubicación constante de la microplaca. Las condiciones del para determinar fluorescencia fueron: filtro de excitación: 455/95 nm, filtro de emisión: 535/45 nm, intensidad de irradiación de la lámpara: 2, forma de irradiación: side, tiempo de irradiación: 150 s, y zoom: 0,17x. Mediante un análisis de regresión por mínimos cuadrados se determinaron las características de desempeño del método en estudio (ecuación de la recta y coeficiente de correlación).

**Visualización de fluorescencia en modelo *in vitro*.** En una microplaca de 96 pozos se dispusieron 1x10<sup>6</sup> epimastigotes/mL de YBM-GFP, junto con un rango de concentraciones de Benznidazol (Bz) (Sigma) entre 1 µM y 90 µM. Se incluyó un control (solo parásitos) y un blanco (medio LIT). Cada condición fue establecida por triplicado. La microplaca se mantuvo en cámara húmeda, a temperatura ambiente y sin agitación durante el ensayo. Las lecturas de fluorescencia se realizaron durante 18 días consecutivos y las condiciones del equipo para medir fluorescencia fueron las mismas a las usadas en la curva de calibración.

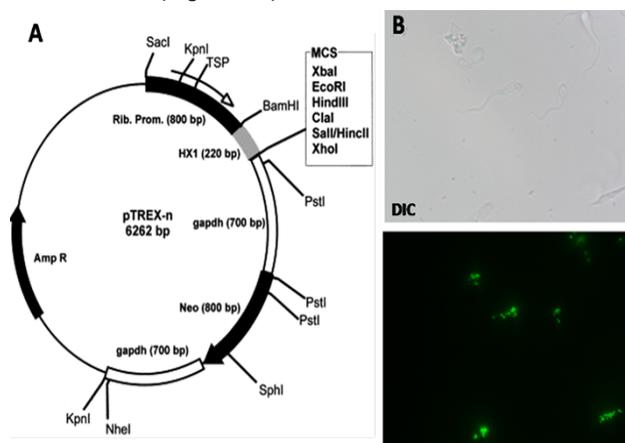
**Visualización de fluorescencia en modelo *in vivo*.** Este procedimiento se diseñó basado en trabajos anteriores (12),

realizando ligeras modificaciones. Brevemente, 6 ratones fueron infectados con 2,5x10<sup>5</sup> epimastigotes de YBM-GFP en las almohadillas de las patas traseras el día 0, y aleatoriamente se distribuyeron en dos grupos (3 ratones/grupo), a saber: no tratados y tratados con Bz (100 mg/kg/día). El Bz se disolvió en agua destilada al 7 % de Tween 80 y 3 % de etanol y fue suministrado por vía oral a partir del sexto día. El tratamiento se realizó de manera consecutiva una vez al día hasta el final del ensayo. Las imágenes de fluorescencia fueron tomadas cada dos días entre los días 1 y 11 posteriores a la infección. Antes de cada medida de fluorescencia los animales eran anestesiados por vía intraperitoneal con una mezcla de Ketamina (0,70 µL/g) y Xilacina (0,35 µL/g). Una vez sedados, se colocaban en la plataforma de visualización y captura de imagen del equipo TM2 de manera dorsal y con la planta de las patas traseras hacia arriba. Los parámetros de medición fueron: filtro de excitación: 455/95 nm; filtro de emisión: 535/45 nm; intensidad de irradiación de la lámpara: 4; forma de irradiación: side; tiempo de irradiación: 90 s; y zoom: 0,25x.

**Análisis estadístico.** Los resultados se procesaron mediante el programa estadístico GraphPad Prism, V 5.0. Se obtuvieron los respectivos parámetros de cada modelo asumiendo un intervalo de confianza de 95 % (p < 0,05).

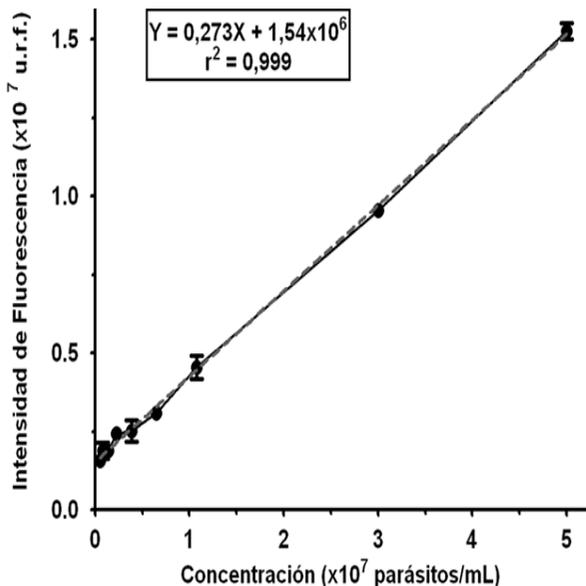
## RESULTADOS

**Generación de *T. cruzi* fluorescente (YBM-GFP).** Una línea celular de epimastigotes de *T. cruzi* fue obtenida al transfectar parásitos con la construcción pTREX\_GFP\_skl (Figura 1A). Esto fue logrado mediante el cultivo continuo de transfectantes en presencia de 500 µg/mL de G418 durante 100–110 días. Solo después de transcurrido este periodo de tiempo se observó una tasa de división celular normal, similar al equivalente a la salvaje (9). La línea celular que expresa la GFP fue estable en su forma constitutiva y correctamente localizada en el glicosoma para los sucesivos repiques en medio LIT, y fue verificado usando inmunomicroscopía de fluorescencia (Figura 1B).



**Figura 1.** (A) Representación esquemática del plásmido pTREX\_GFPskl utilizado en la generación de *T. cruzi* fluorescente (YBM-GFP). (B) Inmunomicroscopía de fluorescencia, ensayando la expresión de la GFP en el glicosoma de epimastigotes de *T. cruzi*. DIC: Interferencia de contraste diferencial.

**Curva de calibración.** A fin de establecer un método de cuantificación a través de la correlación entre la intensidad de fluorescencia y el número de parásitos, diseñamos una curva de calibración. En la Figura 2 se muestra el gráfico obtenido, en donde se aprecia que los puntos esbozados presentan una tendencia lineal que puede ser ajustada por el método de los mínimos cuadrados y que permite determinar la pendiente cuyo valor es positivo ( $m = 0,273$ ), el punto de corte con el eje de las ordenadas es  $1,54 \times 10^6$  y el coeficiente de determinación ( $r^2$ ) es 0,999.



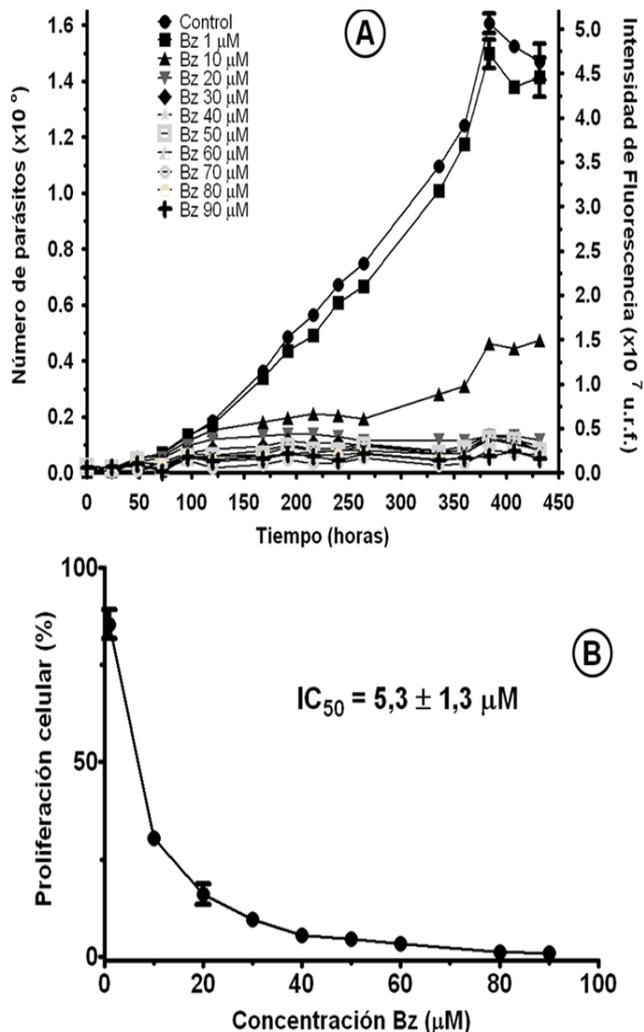
Intensidad de fluorescencia ( $\times 10^7$ u.r.f.)	0,16	0,19	0,19	0,24	0,25	0,31	0,46	0,96	1,53
Concentración ( $\times 10^7$ parásitos/mL)	0,05	0,08	0,14	0,23	0,39	0,65	1,08	3,00	5,00

**Figura 2.** Correlación entre la intensidad de fluorescencia y el número de parásitos YBM-GFP obtenida en el equipo TM2. Cada condición fue realizada por triplicado y se utilizó un volumen por pozo de 150  $\mu$ L. La intensidad de fluorescencia está expresada en u.r.f. = unidades relativas de fluorescencia.

**Visualización de fluorescencia en modelo *in vitro*.**

Para evidenciar la susceptibilidad de los epimastigotes YBM-GFP frente a Bz se desarrolló un ensayo basado en el método tradicional de una curva de proliferación, pero tomando como respuesta la intensidad de fluorescencia. La proliferación de YBM-GFP se vio afectada por la presencia de Bz, como se puede observar en la Figura 3A, así, después de 48 horas las curvas correspondientes a las diferentes concentraciones de droga comienzan a divergir de manera dosis dependiente.

Adicionalmente se esbozó una curva dosis respuesta graficando el porcentaje de inhibición de la proliferación en función de las concentraciones de Bz, tomando los datos a las 216 horas del ensayo (Figura 3B). A partir de este gráfico y usando un método de interpolación lineal (13), se determinó la concentración de Bz capaz de inhibir la proliferación del 50 % de los epimastigotes en el cultivo ( $IC_{50}$ ), dando un valor de  $5,3 \pm 1,3 \mu$ M.



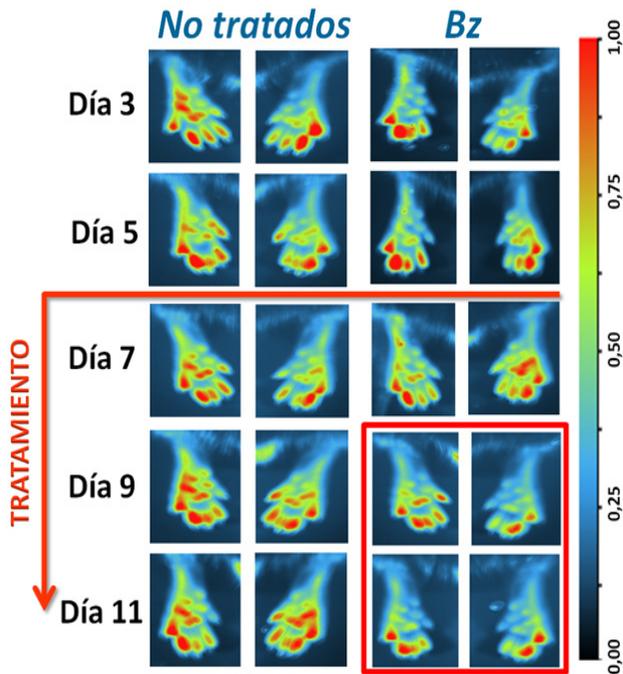
**Figura 3.** Susceptibilidad de epimastigotes YBM-GFP a Bz. (A) Proliferación de epimastigotes YBM-GFP en función del tiempo en presencia de Bz a las concentraciones indicadas. (B) Efecto de Bz sobre la proliferación de epimastigotes YBM-GFP. Cada punto experimental representa la media y el error estándar para la exposición al fármaco por cuadruplicado. El valor  $IC_{50} = 5,3 \pm 1,3 \mu$ M se obtuvo por el método de interpolación lineal de Huber y Koella, tomando los valores a las 216 horas del ensayo.

**Visualización de fluorescencia en modelo *in vivo*.**

Con el propósito de visualizar el desarrollo parasitario en ratones a través de imagenología con fluorescencia, se realizó un ensayo para corroborar la acción de Bz sobre la proliferación de YBM-GFP. En las imágenes de la Figura 4 se observan las almohadillas de las patas traseras de los ratones C57BL/6, las cuales presentan coloraciones que varían entre el rojo y el azul. En el lado derecho de la figura se encuentra la escala de fluorescencia que va de 0 (color azul oscuro) a 1 (color rojo), esto quiere decir, que las zonas de coloración roja son los sitios donde hay mayor intensidad de fluorescencia, por tanto, mayor cantidad de parásitos.

No fue posible realizar la cuantificación parasitaria debido a los fenómenos de autofluorescencia celular que ocurren en el mismo rango de emisión de la GFP, esto genera poca transparencia en los registros de intensidad de la fluorescencia, que no permiten una correlación directa con el número de parásitos. Por esta razón, las proteínas

rojas fluorescentes resultan mejores biomarcadores, ya que emiten en un rango más alto del espectro electromagnético (14,15).



**Figura 4.** Fluorescencia de los parásitos YBM-GFP registrada en las patas traseras de los ratones C57BL/6. Los ratones (3 por grupo) fueron infectados en las almohadillas de las patas traseras con  $2,5 \times 10^5$  epimastigotes de YBM-GFP y las imágenes fueron tomadas cada dos días a partir del día 1 al 11 posterior a la infección.

## DISCUSIÓN

Los métodos tradicionales para la evaluación de drogas anti-*T. cruzi* en la fase preclínica incluyen ensayos como las curvas dosis-respuesta, con las cuales se hace un seguimiento del crecimiento parasitario frente a un compuesto químico de interés, pero este procedimiento requiere de varias horas-hombre para el conteo diario, además de grandes cantidades de medio de cultivo (16). Asimismo, el uso de animales para ensayos de actividad anti-*T. cruzi* requiere 60 días de experimentación, y la evolución del proceso de parasitemia se hace a través de muestras de sangre, que generan sufrimiento adicional al ratón (16). La reciente utilización de *T. cruzi*-GFP ha permitido abordar desde una nueva visión la evaluación de drogas con potencial antiparasitario, puesto que hace posible la correlación directa entre fluorescencia y número de parásitos en modelos *in vitro* e *in vivo*, permitiendo de forma simultánea el análisis de los resultados, reduciendo los tiempos de experimentación, y generando un trato amigable con los ratones al no ser sacrificados ni expuestos a constantes punciones para la toma de muestras de sangre.

Aprovechando las ventajas que ofrece la visualización de protozoarios fluorescentes, hemos diseñado metodologías novedosas que siguen en tiempo real el efecto antiproliferativo de la droga Bz en *T. cruzi*, usada como principal tratamiento en personas infectadas. Para el diseño de este estudio partimos de una curva de calibración que nos permitió cuantificar *T. cruzi*-GFP usando como

parámetro de medición la fluorescencia. En este ensayo el  $r^2$  fue mayor a 0,995 lo que indica que el modelo ajustado por mínimos cuadrados es capaz de explicar la respuesta (intensidad de fluorescencia) en función de la variable de concentración de parásitos, debido a la correspondencia entre los resultados experimentales y la recta ajustada, cumpliendo con las condiciones de linealidad del método analítico (17). También se tiene un rango dinámico que abarca dos órdenes de magnitud, y está comprendido entre  $5 \times 10^5$  y  $5 \times 10^7$  parásitos/mL, esto lo hace un método cuantitativo aplicable (17). El coeficiente de determinación obtenido con esta metodología es similar a otro trabajo (9), donde reportaron un  $r^2$  de 0,999 a partir del diseño de una curva de calibración con parásitos de *T. cruzi* de la cepa Dm28c marcados con el plásmido pBEX/GFP, utilizando un lector de placas. La comparación de ambos resultados permiten validar el método de cuantificación con el equipo de visualización TM2, aumentando las potencialidades del aparato que no está diseñado para la realización de ensayos *in vitro*, siendo además un innovador ensayo de cuantificación parasitaria altamente ventajoso por ser expedito, robusto y sencillo.

Una vez correlacionada la intensidad de la fluorescencia con el número de parásitos se procedió a realizar una curva de proliferación que permitiera evidenciar como la droga comercial Bz afecta la proliferación de epimastigotes YBM-GFP en un modelo *in vitro*, como era de esperarse las curvas muestran la acción dosis dependiente del compuesto, corroborando su ya probada actividad antiparasitaria (18). A partir de la curva de proliferación se esbozó una curva dosis respuesta para determinar el IC<sub>50</sub> que arrojó un valor de  $5,3 \pm 1,3 \mu\text{M}$ , siendo muy cercano a los reportados para 4 cepas colombianas de *T. cruzi*, a saber: MG, JEM, SPR y GAL61, cuyos valores se encuentran entre 4,90 y  $5,85 \mu\text{M}$  (19). Con base en lo expuesto, ambas curvas permitieron verificar que la fluorescencia registrada se corresponde con cada protozoario YBM-GFP vivo, y que una proliferación de parásitos se correlaciona con un aumento en la intensidad de fluorescencia, mientras que la disminución de este parámetro se acompañó con la muerte de epimastigotes. Esto nos permite establecer un método innovador utilizando el equipo TM2, que ofrece como ventajas la reducción considerable de los tiempos de análisis (150 segundos por medición, mucho menor al tiempo que requiere el conteo directo en cámara de Neubauer); y la disminución en los gastos de medio de cultivo con respecto al ensayo tradicional (se manejan volúmenes de  $150 \mu\text{L}$  por pozo). Estas características hacen a la técnica claramente útil y conveniente para ser aplicada. Lo anterior valida la medición de la intensidad de fluorescencia como una respuesta biológica para la realización de ensayos *in vitro*, que sirven como indicadores del potencial antiparasitario de drogas alternativas.

Finalmente, una vez que se estandarizaron las metodologías *in vitro* se procedió a la fase experimental con ratones, en la que se usó el equipo TM2 para realizar un ensayo de imagenología por fluorescencia, a fin de describir la acción de Bz sobre la proliferación de formas parasitarias YBM-GFP *in vivo*. En las imágenes correspondiente a los animales no tratados se evidencia de manera cualitativa que la fluorescencia se incrementa a medida que transcurren

los días (aumentan las zonas rojas), esto se explica por el proceso de parasitemia en desarrollo; mientras que los ratones tratados con Bz muestran una disminución en las zonas rojas y amarillas a partir del noveno día, lo que se traduce en un decrecimiento en la proliferación de protozoarios fluorescentes producto del efecto citotóxico de la droga. Estos resultados se corresponden con trabajos previos (12), donde trabajaron con tripomastigotes de *T. cruzi* de la cepa CL WT marcados con el plásmido pTrex-Neo-tdTomato, y observaron después del tercer día de tratamiento que las zonas fluorescentes en las patas traseras de ratones de la cepa BALB/c prácticamente desaparecen utilizando la droga Bz. Así, éste método se valida como un protocolo de tratamiento a corto plazo que evalúa la supresión de la replicación de los parásitos en sitios subcutáneos, requiriendo solo 11 días en total, tiempo suficiente para el establecimiento de la infección y la fácil visualización del aumento o disminución de la proliferación parasitaria mediante la captura de imágenes con fluorescencia. Además, la evaluación de drogas antiparasitarias alternativas en modelos *in vivo* usando el equipo TM2 ofrece importantes ventajas, como la generación imágenes en tiempo real del efecto anti-*T. cruzi* de compuestos químicos, usando un método no invasivo, seguro, ético y eficiente.

Para concluir, se tiene proyectado obtener cepas de *T. cruzi* que expresen los genes reporteros de la proteína roja fluorescente, para poder cuantificar crecimiento parasitario en modelos *in vivo*, y también emplear las metodologías *in vitro* e *in vivo* que se han validado, para evaluar candidatos quimioterapéuticos que se proyecten de manera prometedora como tratamiento de la enfermedad de Chagas, esto permitirá atender esta problemática de manera oportuna.

**AGRADECIMIENTOS.** Al Bioterio de la Fundación IDEA, MppEUCT, República Bolivariana de Venezuela, por suministrar los ratones que fueron usados en el ensayo de visualización de fluorescencia para el modelo *in vivo*

**FINANCIAMIENTO.** Este trabajo fue realizado gracias al apoyo financiero del Fondo Nacional de Ciencia Tecnología e Innovación (FONACIT), proyecto 2012002132.

#### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- World Health Organization. Investing to overcome the global impact of neglected tropical diseases: third WHO report on neglected tropical diseases 2015. The Diseases: Chagas disease (pp. 75–81). Disponible en: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/152781/1/9789241564861\\_eng.pdf?ua=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/152781/1/9789241564861_eng.pdf?ua=1). (Acceso 15 de Marzo 2016).
- Organización Mundial de la Salud. Enfermedades tropicales desatendidas. Prevención, control, eliminación y erradicación. Disponible en: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/150927/1/A66\\_20-sp.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/150927/1/A66_20-sp.pdf). (Acceso 17 de Marzo 2016).
- Aguilar CM, Ferrer E, Herrera L, Espinosa R, González L, Celis LV, Sanoja MG, Medina M. Guía para el diagnóstico, atención y manejo clínico de la enfermedad de Chagas en Venezuela. SA IAE “Dr. Arnoldo Gabaldón”. Maracay 2014; p. 13. Disponible en: [http://svmi.web.ve/wh/documents/Guia\\_Chagas\\_2015.pdf](http://svmi.web.ve/wh/documents/Guia_Chagas_2015.pdf). (Acceso 25 de Marzo 2016).
- Bustamante JM y Tarleton RL. Potential new clinical therapies for Chagas disease. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2014; 7: 317–325.
- Andreu N, Zelmer A y Wiles S. Noninvasive biophotonic imaging for studies of infectious disease. *FEMS Microbiol Rev* 2011; 35: 360–394.
- Pires SF, DaRocha WD, Freitas JM, Oliveira LA, Kitten GT, Machado CR, Pena SDJ, Chiari E, Macedo AM, Teixeira SMR. Cell culture and animal infection with distinct *Trypanosoma cruzi* strains expressing red and green fluorescent proteins. *Int J Parasit* 2008; 38: 289–297.
- Gubbels MJ y Striepen B. Studying the cell biology of apicomplexan parasites using fluorescent proteins. *Microsc Microanal* 2004; 10: 1–12.
- Chudakov DM, Matz MV, Lukyanov S y Lukyanov KA. Fluorescent proteins and their applications in imaging living cells and tissues. *Physiol Rev* 2010; 90: 1103–1163.
- Kessler RL, Gradia DF, Pontello Rampazzo RdC, Lourenço É E, Fidêncio NJ, Manhaes L, Macagnan Probst C, Rodrigues-Ávila A, Fragoso SP. Stage-regulated GFP expression in *Trypanosoma cruzi*: Applications from host-parasite interactions to drug screening. *PLoS ONE* 2013; 8(6): e67441.
- Concepción JL, Chataing B, Dubourdiou M. Purification and properties of phosphoglucose isomerases of *Trypanosoma cruzi*. *Comparative Biochemistry and Physiology. Part B, Biochemistry & Molecular Biology* 1999; 122: 211–222.
- González-Marcano E, Mijares A, Quiñones W, Cáceres A, Concepción JL. Post-translational modification of the pyruvate phosphate dikinase from *Trypanosoma cruzi*. *Parasitol Int*. 2014, 63: 80–86.
- Canavaci AMC, Bustamante JM, Padilla AM, Perez-Brandan CM, Simpson LJ, Xu D, Boehlke CL y Tarleton RL. *In vitro* and *in vivo* high-throughput assays for the testing of anti-*Trypanosoma cruzi* compounds. *PLoS Negl Trop Dis* 2010; 4 (7): e740.
- Huber W y Koella J. A comparison of three methods of estimating EC50 in studies of drugs resistance in malaria parasites. *Acta Tropica* 1993; 55: 257–261.
- Wiedenmann J, Oswald F, Nienhaus GU. Fluorescent proteins for live cell imaging: opportunities, limitations, and challenges. *IUBMB Life* 2009; 61(11): 1029–1042.
- Stepanenko OV, Verkhusha VV, Kuznetsova IM, Uversky VN, Turoverov KK. Fluorescent proteins as biomarkers and biosensors: Throwing color lights on molecular and cellular processes. *Curr Protein Pept Sci* 2008; 9(4): 338–369.
- Benaim G, Sanders JM, García-Marchán Y, Colina C, Lira R, Caldera AR, Payares G, Sanoja C, Burgos JM, León-Rossell A, Concepción JL, Schijman AG, Levin M, Oldfield E, Urbina JA. Amiodarone has intrinsic anti-*Trypanosoma cruzi* activity and acts synergistically with Posaconazole. *J Med Chem* 2006; 49: 892–899.
- Sierra-Alonso I, Gómez-Ruiz S, Pérez-Quintanilla D y Morante-Zarero S. Análisis Instrumental. Netbiblo. España 2010; p. 3–16.
- Bern C, Montgomery SP, Herwaldt BL, Rassi A Jr, Marin-Neto JA, Dantas RO, Maguire JH, Acquatella H, Morillo C, Kirchhoff LV, Gilman RH, Reyes PA, Salvatella R, Moore AC. Evaluation and treatment of chagas disease in the United States: a systematic review. *JAMA* 2007; 298: 2171–2181.
- Mejía-Jaramillo AM, Fernández GJ, Montilla M, Nicholls RS, Triana-Chávez O. Sensibilidad al benzonidazol de cepas de *Trypanosoma cruzi* sugiere la circulación de cepas naturalmente resistentes en Colombia. *Biomédica* 2012; 32:196–205.

## Evaluación *in vitro* de dos extractos de *Aloe vera* en bacterias patógenas.

*In vitro* evaluation of two extracts of *Aloe vera* in pathogenic bacteria.

Alarcón María<sup>1,2</sup>, Fraile Silvia<sup>2</sup>, Michelangeli Fabián<sup>2</sup>, Contreras Mónica<sup>2</sup>, Fernández Rafael<sup>3</sup>

### RESUMEN

El incremento en los mecanismos de resistencia bacteriana, ha planteado a la comunidad científica la necesidad en la búsqueda de principios activos para producir nuevos antibióticos, donde el *Aloe vera* se proyecta como una fuente de obtención de los mismos. El objetivo de esta investigación fue evaluar el comportamiento de dos tipos de extractos; uno de gel fresco procesado con DMSO, y otro obtenido del mesófilo por un proceso de extracción con etanol que luego fue filtrado, concentrado y liofilizado. Ambos extractos fueron evaluados con la prueba de susceptibilidad antimicrobiana por difusión en disco contra *Helicobacter pylori*, *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus mutans*. El extracto etanólico del mesófilo liofilizado se ensayó en concentraciones de 0,5; 1,0; 1,5; 2,0 y 2,5 mg/mL, con cada una de las bacterias de referencia, evidenciándose ausencia de inhibición sobre el crecimiento bacteriano en todas las concentraciones. El extracto Gel-DMSO se ensayó con las cepas *H. pylori*, *E. coli* y *S. aureus*; obteniendo halos de inhibición de 14, 8,5 y 8,5 mm respectivamente. La evidencia científica de la actividad antibacteriana de esta planta suele ser contradictoria, donde el procesamiento del extracto, es un factor importante en esta variabilidad. Según nuestros resultados se puede concluir que *H. pylori*, fue la bacteria más sensible al extracto Gel-DMSO en comparación con *E. coli* y *S. aureus*; asimismo, para futuras investigaciones, se debería desestimar el uso de extractos liofilizados diluidos y considerar otros procesos de extracción.

**Palabras clave:** Sábila, antibacteriano, extracto etanólico, Gel-DMSO.

### ABSTRACT

The increase of bacterial resistance mechanisms has created special interest in the scientific community to search for active principles for the production of new antibiotics, and the *Aloe Vera* plant has been considered as a potential source to obtain them. The objective of this research was to evaluate the behavior of two types of *Aloe Vera* extracts, one fresh gel processed with DMSO and other obtained by the mesophyll by ethanol extraction process that was filtered, concentrated and lyophilized. Both extracts were evaluated with antimicrobial susceptibility testing by disc diffusion against *Helicobacter pylori*, *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus* and *Streptococcus mutans*. The ethanolic extract of lyophilized mesophyll was tested in concentrations of 0.5 1.0 1.5 2.0 and 2.5 mg / ml, with each of the reference bacteria, showing no inhibition on bacterial growth in all concentrations tested. Gel-DMSO extract was tested with strains *H. pylori*, *E. coli* and *S. aureus*, obtaining inhibition halos of 14, 8.5 and 8.5 mm respectively. Scientific evidence of the antibacterial activity of this plant can be contradictory, and the processing of the extract is a determining factor in such variability. According to our results, we conclude that *H. pylori* was the bacteria most sensitive to Gel-DMSO extract compared with *E. coli* and *S. aureus* bacteria; also, we advise against the use of diluted and lyophilised extracts in future research; rather, other alternative extraction process should be considered.

**Key words:** *Aloe vera*, antibacterial, ethanol extract, Gel-DMSO.

### INTRODUCCION

El incremento en la resistencia a los antimicrobianos, así como sus efectos colaterales adversos e interacciones farmacológicas, ha determinado la necesidad de buscar constantemente nuevos fármacos que sean efectivos y de baja toxicidad. En las últimas décadas, diversas plantas han sido motivo de investigación en la extracción y caracterización de principios activos terapéuticos (1-3), siendo el *Aloe vera* una de las de mayor proyección como fuente de obtención de novedosos y eficaces medicamentos (4-7).

El *Aloe vera*, es una planta originaria del norte de África utilizada desde la antigüedad (8); pertenece a la familia *Aloaceae*, género *Aloe*. Sus hojas alcanzan la madurez de los 4 a 5 años y están compuestas por una corteza externa, una capa interna llamada mesófilo o "filete" de consistencia mucilaginoso, incolora e insípida. Tiene 98-99% de agua y el 1-2% restante contiene los compuestos activos. Entre ambas capas circula el acíbar, savia amarilla de olor penetrante que drena al cortar las hojas. A esta planta se

<sup>1</sup> Facultad de Odontología, Universidad de Carabobo, Valencia, Venezuela

<sup>2</sup> Laboratorio de Fisiología Gastrointestinal, Centro de Biofísica y Bioquímica, Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas, Miranda, Venezuela

<sup>3</sup> Centro de Biotecnología Aplicada (CBA), FACYT-Universidad de Carabobo.

**Autor de Correspondencia:** María Alarcón

**E-mail:** mealarcon@hotmail.com

**Recibido:** 19/07/2016 **Aprobado:** 04/11/2016

le han identificado más de 75 compuestos bioactivos como enzimas, ligninas, mucopolisacáridos, antraquinonas, hormonas, ácidos grasos, aminoácidos, vitaminas y minerales, los que actuando de manera individual o sinérgica son responsables de sus acciones medicinales (9-11).

El *Aloe vera* se usa de manera empírica como emoliente, antiséptica, cicatrizante, hidratante, antialérgico, antiinflamatoria, astringente, laxante y protector gástrico entre otras funciones (12). Actualmente el mesófilo es utilizado por la industria alimenticia, cosmética y farmacéutica; donde el contenido de compuestos fenólicos (las antraquinonas) debe ser inferior a 10 ppm, debido a la citotoxicidad, mutagenicidad y carcinogénesis que producen estos compuestos (13). En Venezuela, el mesófilo es conocido como cristal de sábila y la población lo emplea de manera empírica en el tratamiento de quemaduras, hemorroides, asma y tos (14).

Estudios previos con *Aloe vera* han verificado su efectividad contra bacterias Gram positivas (*Streptococcus mutans*, *Bacillus subtilis*, *Staphylococcus aureus*, *Bacillus cereus*, *Streptococcus pyogenes*, *Enterococcus faecalis*) y Gram negativas (*Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Salmonella Typhi*, *Proteus mirabilis*, *Helicobacter pylori*) (15-17), identificándose como componentes de acción antimicrobiana a: taninos, saponinas, flavonoides, alcaloides, glicósidos cardiacos (18), ácido cinámico, ácido *p*-cumárico, ácido ascórbico y pirocatecol (16).

El objetivo de este trabajo fue evaluar la capacidad antibacteriana del *Aloe vera* utilizando dos tipos de extractos: uno a base de Gel-DMSO (Dimetil Sulfoxido) y otro etanólico del mesófilo liofilizado, en las bacterias: *Helicobacter pylori*, *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus mutans*, microorganismos de relación comensal, pero que ocasionan diversas enfermedades cuando se rompe el equilibrio, haciéndose resistentes a múltiples antibióticos.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Preparación de los extractos: La identificación taxonómica de la planta fue realizada en el Herbario Nacional de Venezuela por la Dra. Leyda Rodríguez y el Dr. Shingo Nozawa como *Aloe vera* (*Aloaceae*) y el espécimen fue registrado en la colección del Herbario con el Nro. 43505. La planta procede del jardín de la Prof. Alarcón en la ciudad de Guacara (Municipio Guacara-Edo. Carabobo).

En el mes de enero se cosecharon las hojas maduras de cinco plantas de *Aloe vera* y se trasladaron bajo refrigeración al sitio de trabajo, donde se procesaron en frío con material e instrumental estéril. Se desinfectaron con una solución de cloro al 0,3% por 15 minutos, lavándose con agua destilada, obteniéndose el mesófilo por fileteado a mano (19). A una parte de esta muestra se le hicieron

cortes transversales, obteniendo el Gel de *Aloe vera* por escurrimiento. Fue procesado con DMSO, obteniéndose el extracto Gel-DMSO que se conservó en frasco ámbar a 4°C y fue utilizado inmediatamente. La otra parte de la muestra fue homogeneizada en licuadora Oster® con etanol al 95%; dejándose en oscuridad por 48 horas para luego filtrarse al vacío con papel Watman Nro. 52. Seguidamente se concentró en Rotavapor (R-3000, Buchi, Switzerland®) para luego liofilizarse (Labconco City Kansas Missouri 641329®), obteniéndose de este proceso el extracto etanólico del mesófilo liofilizado, polvo que se conservó a 4°C en frasco ámbar.

**Cepario de Bacterias.** Las cepas *Helicobacter pylori* ATCC 43504, *Escherichia coli* ATCC 35218, *Enterococcus faecalis* ATCC 29212 y ATCC 51299, *Staphylococcus aureus* ATCC 29213 y ATCC 25923 fueron adquiridas de la Colección de Cultivo Tipo Americano ATCC (American Type Culture Collection), mientras que la de *Streptococcus mutans* ATCC 25175 se adquirió en el Centro Venezolano de Colecciones de Microorganismos (CVCM), del Instituto de Biología Experimental de la Universidad Central de Venezuela (IBE-UCV).

**Prueba de susceptibilidad antimicrobiana por difusión en disco.** Se prepararon caldos y agares selectivos para las cepas de referencia según especificaciones del fabricante: Agar Mueller Hinton (MHA) (Flukas Analytical, Biochemika, Spain®); Agar chocolate con Blood Agar Base (Becton BBL, Dickinson and Company, France®) y sangre de cordero (Bioterio del IVIC); Caldo Tripticasa Soya (TSB), (Sigma USA®); caldo Brusella con Brusella Broth Base (BBB, Himedia Lab. Pvt-Ltd, India®) y caldo Mueller Hinton (MHB), (Fluka Analytical Sigma Aldrich, India®). Como control positivo se usó Estreptomina de 50 mg/mL (Sigma USA®) preparada a una concentración de 1000 µg/mL, mientras que el control negativo correspondió al solvente usado en la preparación de las diluciones del extracto de los respectivos ensayos.

**Preparación de los inóculos.** Las cepas liofilizadas se hidrataron; *H. pylori* en caldo Brusella al 20% de glicerol, *E. faecalis* y *S. mutans* en TSB al 20% de glicerol y se preservaron a -80 °C. Mientras que *E. coli* y *S. aureus* se preservaron en una mezcla de MHA al 5,4% más MHB al 2,7% a temperatura ambiente. Posteriormente, las mismas se sembraron en agares selectivos y se incubaron en las condiciones de gases necesarias para su reproducción. *E. faecalis*, *H. pylori* y *E. mutans* fueron sembradas en agar chocolate incubándose a 37 °C por 48 horas; en microaerofilia *H. pylori* (Gas Pak EZ Campy Container Sistem®) y en anaerobiosis *E. faecalis* y *S. mutans* (Gas Pak EZ Anaerobe Container System Sachets®). *S. aureus* y *E. coli* se sembraron en MHA y se incubaron en aerobiosis a 37 °C por 24 horas.

**Determinación de la actividad antibacteriana del extracto etanólico del mesófilo liofilizado.** Después de verificar la

pureza de los cultivos (mediante el test de ureasa para *H. pylori*), se seleccionaron colonias aisladas de cada cepa de referencia y se resuspendieron en caldos selectivos, ajustando la turbidez de las mismas al patrón 0,5% de Mc. Farland (medida 600 nm en el Espectrofotómetro Genesys 20 Thermo Scientific®). Para *E. coli* y *S. aureus* se utilizó solución fisiológica; caldo Brusella para *H. pylori*; TBS para *E. mutans* y *E. faecalis*.

Con el extracto etanólico del mesófilo liofilizado, se preparó una solución madre a una concentración de 200 mg/mL usando como solvente DMSO al 2,5% y posteriormente fue filtrada (GD/x 02 µm CA Filter Media 25 mm®). A partir de esta solución, se prepararon diluciones a concentraciones de 0,5; 1,0; 1,5; 2,0 y 2,5 mg/mL usando como solvente caldo Brusella con DMSO al 2,5% para el ensayo con *H. pylori*; caldo MHB con DMSO 2,5% para el ensayo con *E. coli* y *S. aureus* y TSB con DMSO 2,5% para el ensayo con *E. faecalis* y *S. mutans*.

En placas con agares selectivos (MHA y Agar chocolate, según la bacteria) se colocaron 100 µL del respectivo inóculo que fue esparcido uniformemente con hisopo. Seguidamente se pusieron los discos de papel de 6 mm de diámetro distribuidos a distancias equidistantes, donde se depositaron 30 µL de las respectivas diluciones del extracto y de los controles. Las placas fueron incubadas a 37°C, de acuerdo a las condiciones de gases para el crecimiento de cada cepa y se observaron a las 24 y 48 horas de incubación. Se trabajó por duplicado y los halos de inhibición para los extractos y los controles fueron medidos y promediados.

**Determinación de la actividad antibacteriana del extracto Gel-DMSO:** Se utilizó la prueba cualitativa de difusión en agar con disco con las cepas *S. aureus* (ATCC 25923), *E. coli* y *H. pylori*, utilizando como control positivo Estreptomicina preparada a 1000 µg/mL y como control negativo DMSO al 2,5%. Los inóculos de las cepas aeróbicas fueron preparados resuspendiendo en solución fisiológica algunas colonias y ajustando la turbidez al patrón 0,5 de Mc. Farland (medida 600 nm en el Espectrofotómetro Genesys 20 Thermo Scientific®). Luego se colocaron 100 µL del respectivo inóculo en placas de MHA distribuyéndolo uniformemente con hisopo. La cepa *H. pylori* se sembró directamente en placas de agar chocolate. Seguidamente, se ubicaron los discos previamente impregnados con el extracto, los controles y un solo disco como control. Por último se colocaron en la incubadora a 37 °C, y en microaerofilia por 48 horas (Gas Pak, EZ Campy Container Sistem®) y por 24 horas las cepas aeróbicas. Se trabajó por duplicado y los halos de inhibición para los extractos y los controles fueron medidos y promediados.

## RESULTADOS

En la Tabla 1 se muestran los resultados obtenidos de la actividad antibacteriana con el extracto Gel-DMSO. Se

evidenció inhibición sobre el crecimiento de las bacterias del ensayo, con halos de inhibición de tamaño variable según la cepa ensayada donde *H. pylori* fue la bacteria más sensible con un halo de inhibición bactericida de 14 mm. El *S. aureus* y *E. coli* mostraron halos de inhibición bacteriostáticos de 8,5 mm respectivamente. Tomando en cuenta los resultados proporcionados por los controles. Por otra parte, al evaluar la actividad antibacteriana del extracto etanólico del mesófilo liofilizado, se evidenció ausencia del efecto inhibitorio del mismo sobre el crecimiento de las cepas de *H. pylori* ATCC 4350, *E. coli* ATCC 35218, *S. aureus* ATCC 29213 y ATCC 25923, *E. faecalis* ATCC 29212 y ATCC 51299 y *S. mutans* ATCC 25175 en las concentraciones ensayadas, en tanto que los controles dieron los resultados esperados (Tabla 2).

**Tabla 1** Susceptibilidad de las bacterias de referencias con el Extracto Gel-DMSO.

Bacterias de referencias	Halo de Inhibición (mm)	
	Extracto	Estreptomicina
<i>H. pylori</i> ATCC 4350	14	14
<i>E. coli</i> ATCC 35218	8,5	21
<i>S. aureus</i> ATCC 25923	8,5	19

Estreptomicina = Control positivo

**Tabla 2.** Susceptibilidad de las bacterias de referencia con el extracto etanólico de mesófilo liofilizado.

Cepas de referencia	Concentración (mg/mL)				
	0,5	1,0	1,5	2,0	2,5
<i>H. pylori</i> ATCC 4350	-	-	-	-	-
<i>E. coli</i> ATCC 35218	-	-	-	-	-
<i>E. faecalis</i> ATCC 29212	-	-	-	-	-
<i>E. faecalis</i> ATCC 51299	-	-	-	-	-
<i>S. aureus</i> ATCC 29213	-	-	-	-	-
<i>S. aureus</i> ATCC 25923	-	-	-	-	-
<i>S. mutans</i> ATCC 25175	-	-	-	-	-
Estreptomicina (control positivo)	+	+	+	+	+

Susceptibilidad bacteriana= (+) Resistencia bacteriana= (-)

## DISCUSIÓN

Investigaciones realizadas *in vitro* e *in vivo* han validado algunos de los efectos farmacológicos del *Aloe vera*, planta que se viene aplicando en forma empírica desde hace milenios. Su acción antimicrobiana ha sido demostrada en bacterias, hongos y virus (20,21). Sin embargo, la evidencia científica a menudo suele ser inconsistente y contradictoria, debido principalmente al tratamiento pre experimental de la planta, tales como los métodos de extracción, condiciones de almacenamiento, uso de componentes frescos o secos, así como las condiciones de crecimiento, riego, y edad al momento de la cosecha, todo lo cual incide en la variabilidad del contenido de sus componentes (19, 22). Las bacterias utilizadas en este trabajo fueron seleccionadas por su relevancia en el ámbito de la salud pública al causar patologías que afectan a amplios sectores de la población.

Además presentan el potencial de desarrollar resistencia a múltiples antibióticos, tal es, el caso del *Staphylococcus aureus*, que coloniza la piel, nariz, faringe, boca, tracto gastrointestinal y vagina, causando infecciones de benignas a graves, considerándose, en la actualidad, como la principal causante de infecciones nosocomiales (23). Esta bacteria, en un ensayo de susceptibilidad antimicrobiana por difusión en agar con pocillos, fue reportada por Yebpella y col. como sensible a los extractos metanólico de hoja completa y de corteza, acuoso de corteza y al Gel-DMSO, mientras que no mostró inhibición con el extracto acuoso de hoja completa (15). Estos resultados coinciden con los obtenidos en este trabajo con el extracto Gel-DMSO, donde, si bien difiere en la metodología, se obtuvieron halos de inhibición bacteriostático.

De los extractos investigados por Yebpella y col, el metanólico de corteza y el Gel-DMSO fueron los más efectivos y en cuanto a los microorganismos (*S. aureus*, *B. subtilis*, *P. mirabilis*, *C. albicans* y *B. subtilis*) fueron sensibles a todos los extractos, mientras que *P. mirabilis* solo fue inhibido por el extracto metanólico de corteza.

Por otra parte, Lorenzetti y col, obtuvieron una marcada zona de inhibición con un extracto de acíbar fresco sobre el *S. aureus* 209; pero este efecto se perdió al poco tiempo. El liofilizado del acíbar previamente calentado por 15 min a 80°C resultó estable; y al ser ensayado a una concentración de 20 mg/mL mediante la técnica de difusión en agar, resultó con actividad bacteriostática sobre: *Staphylococcus aureus* 209, *Streptococcus pyogenes*, *Corynebacterium xerose* y *Salmonella paratyphi*. Estas mismas bacterias, al ser ensayadas con el extracto liofilizado de la hoja completa (sin el acíbar), del mesófilo y de la epidermis, a los cuales se les hizo un proceso de extracción previo con éter, cloroformo, etanol y agua, no mostraron actividad antimicrobiana (24), resultado que coincide con el ensayo del extracto etanólico de mesófilo liofilizado de este trabajo.

Otra de las bacterias de referencia ensayadas es *Helicobacter pylori* que produce entre otros, gastritis y ulcera péptica a un gran sector de la población y, con el devenir del tiempo, se ha hecho resistente a varios de los antibióticos, razón por la cual los protocolos de tratamiento actual utilizan simultáneamente dos o tres antimicrobianos.

Las publicaciones que estudian los comportamientos de esta bacteria con el *Aloe vera* son escasas. Sin embargo, Cellini y col, trabajando con el método de microdilución en caldo con un extracto de gel fresco homogeneizado con DMSO, obtuvo inhibición del 50% de las cepas del *H. pylori* del ensayo (40). Si bien hay diferencias metodológicas sus resultados concuerdan con el obtenido con el extracto Gel-DMSO de esta investigación.

*Escherichia coli*, es una enterobacteria que cuando, adquiere elementos genéticos, que codifican factores virulentos: puede causar infecciones intestinales y extra intestinales

generalmente graves. En un ensayo con el método de difusión en agar con pocillos, esta bacteria resultó inhibida con los extractos de gel fresco de *Aloe vera* homogeneizado con metanol, etanol y agua (25). Igualmente, Laurence y col, utilizando el método de difusión en agar en pocillos con extractos de etanol, metanol y acetona del gel de *Aloe vera*; obtuvieron inhibición en el crecimiento de *E. coli* y *S. aureus*. Estos investigadores destacan que la mayor sensibilidad de las bacterias Gram-positivas podría explicarse por la capa adicional de lipopolisacáridos que presentan las bacterias Gram negativas (6).

En cuanto a los extractos, Cowan señala que casi todos los componentes de acción antimicrobiana identificados son compuestos orgánicos aromáticos o saturados, obtenidos a menudo por extracción con metanol y etanol, hecho que explicaría la mayor actividad antimicrobiana de estos (26). Shilpakala y col, destacan la mayor sensibilidad del *S. aureus* comparado con *E. coli* con un extracto liofilizado del mesófilo. Ensayado con el método de difusión en agar con pocillo estas mismas bacterias no fueron inhibidas en su crecimiento con un extracto de mesófilo crudo, debido posiblemente a la dificultad del extracto en difundir a través del agar (27). Asimismo, Prashar y col, con la técnica de difusión en agar con pocillos con un extracto etanólico de hoja completa de *Aloe vera*, obtuvieron inhibición del crecimiento de *E. coli*, *S. aureus*, *P. aeruginosa* y *Aspergillus niger* ausencia de inhibición del *B. subtilis* (20). Los resultados de estas publicaciones con extractos etanólicos de *Aloe vera*, no coinciden con el ensayo del extracto etanólico del mesófilo liofilizado de este trabajo. Aquí la diferencia metodológica y de concentración del extracto podrían haber incidido en el resultado obtenido. Asimismo, el extracto de Gel-DMSO de esta investigación, inhibió el crecimiento de la *E. coli*, con un halo de inhibición bacteriostático.

Otra de las bacterias de esta investigación fue *Enterococcus faecalis*, microorganismo que habita el tracto gastrointestinal y que ha tenido la habilidad de adquirir resistencia a prácticamente todos los antibióticos en uso, siendo agente causal entre otros, de infecciones intrahospitalarias y del fracaso de los tratamientos de endodoncia (28,29). Esta bacteria es inhibida en su crecimiento por el *Aloe vera*, lo que ha sido confirmado, entre otros, por Athiban y col, quienes evaluaron la eficacia antimicrobiana de un extracto etanólico de gel desecado, por la técnica de difusión en agar con pocillos, contra *E. faecalis*, *E. coli*, y *S. aureus*. Estos son contaminantes comunes en la terapia endodóntica. Además, ensayaron el efecto de una solución de *Aloe vera* al 90% en la descontaminación de conos de gutapercha, sumergiendo los mismos por un minuto en esta solución para luego incubarlos en caldo de tioglicolato. El caldo se mantuvo claro después de 48 horas de incubación, mientras que los conos de gutapercha sin descontaminar incubados en las mismas condiciones, presentaron turbidez.

*E. faecalis* es señalado como el principal agente causal del fallo de endodoncia, la solución de *Aloe vera* al 90%

podría ser una alternativa eficaz para la desinfección y conservación de los conos de gutapercha (30).

La capacidad antibacteriana de un Gel comercial fue ensayada con el método de difusión en agar con discos por Alemдар y col, obteniendo inhibición de *E. faecalis*, *C. albicans*, *M. smegmatis*, *K. pneumoniae*, *M. luteus* y *B. sphaericus* y ausencia de inhibición del *S. aureus*, *E. coli*, *P. aeruginosa* y *S. typhimurium* (31). En estos ensayos *E. faecalis* fue inhibido por extractos concentrados de *Aloe vera* por el método de difusión en agar con pocillos y con discos de papel, resultados que no coinciden con el de este trabajo, cuando utilizamos el extracto etanólico del mesófilo liofilizado.

La caries dental es una enfermedad de alta prevalencia mundial y *S. mutans* es su principal agente causal. Al evaluar el comportamiento de esta bacteria con un extracto de Gel-DMSO por el método de difusión en agar con disco, la misma resultó sensible en concentraciones de hasta 12,5 mg/mL (32). Subramaniam y col, destacan la mayor capacidad antibacteriana de un extracto de Granada (*Punicagranatum*) en relación a uno de *Aloe vera* frente a *S. mutans*; mostrando un efecto inhibitorio en concentración de hasta 5 mg/mL, mientras que *Aloe vera* solo fue efectivo en concentración del 100% (13).

Si bien la mayoría de las publicaciones dan cuenta de la actividad antimicrobiana con diferentes extractos de esta planta, el trabajo de Martínez y col. reportan ausencia de inhibición utilizando un extracto acuoso liofilizado de hoja de *Aloe vera* en *S. aureus*, *B. subtilis*, *E.coli*, *P. aeruginosa* y *C. albicans* (34). Asimismo, Saavedra y Salazar, obtienen ausencia de inhibición de *S. mutans* con los extractos acuoso de corteza y acibar de *Aloe vera* (35). De igual forma, Manikandan y col, en un ensayo con extractos de etanol, agua destilada y cloroformo de hoja completa, utilizando la técnica de difusión en agar con disco, solo resultaron sensibles al extracto de etanol dos de las siete bacterias del ensayo (*Pseudomona solanacearum* y el *Xantomax citri*), mientras que con los demás extractos y bacterias (*Shigella sonnei*, *Klebsiella pneumoniae*, *Bacillus subtilis*, *Salmonella Typhi* y *Pseudomona aeruginosa*) no hubo inhibición (36).

Se puede inferir cierta incongruencia y contradicción en los resultados reportados por diversas publicaciones en cuanto a la actividad antibacteriana de esta planta, donde el procesamiento de los extractos pudiera ser uno de los factores. Los trabajos de Manvitha y Chandegara expresan que los diferentes métodos de procesamiento del *Aloe vera* llegan a un producto final que contiene muy poco o virtualmente nada de los componentes bioactivos. Asimismo, hacen mención a varios aspectos que son críticos en el proceso de extracción, como el tiempo transcurrido entre la cosecha y el procesamiento (que debe ser menor a 36 horas), debiendo mantener las hojas en frío. El calentamiento prolongado y las altas temperaturas

(mayor a 65°C) destruyen los compuestos bioactivos (12,19). La preparación de los extractos de este trabajo se hizo considerando y respetando estos parámetros. En este mismo orden de ideas, Bozzi y col analizaron la calidad y autenticidad de nueve productos comerciales de gel en polvo de *Aloe vera*, comparándolo con gel fresco; donde solo tres tenían cantidades satisfactorias de acemanano (polisacárido mucilaginoso), en cuatro había degradación enzimática y fermentación bacteriana; uno contenía una alta concentración de glucosa y además se detectó trazas de aloína (37). Estos resultados podrían explicar la ausencia de actividad antibacteriana que obtuvo Alemдар y col, con un gel comercial, contra *S. aureus*, *E. coli*, *P. aeruginosa* y *S.typhimurium*; bacterias que han sido señaladas como sensibles a los extractos de esta planta en otras publicaciones (9,10,13,19). Igualmente, Lorenzetti obtuvo ausencia de actividad antibacteriana con extractos liofilizados del mesófilo, de la corteza y de la hoja completa en *S. aureus* 209, *S. pyogenes*, *C. xerose* y *S. paratyphi*; bacterias señaladas como sensibles al *Aloe vera* en diversas publicaciones posteriores al trabajo de estos investigadores (4, 5, 13). Otro aspecto que podría incidir en la incongruencia de los resultados sería la cepa empleada en los ensayos. En tal sentido llama la atención que *B. subtilis* no mostro inhibición al extracto etanólico en el trabajo de Prashar (20), mientras que en el de Yebpella esta bacteria fue sensible a todos los extractos (15).

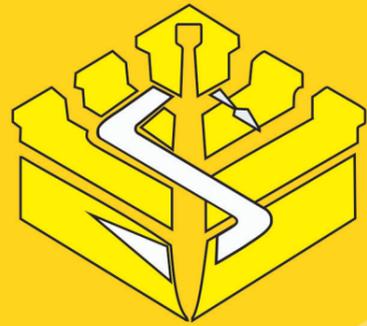
En cuanto a la metodología, la mayoría de las publicaciones que reportan inhibición del crecimiento bacteriano por acción de extractos de *Aloe vera* es con el método de difusión en agar con pocillos o bien con macro o micro dilución y con soluciones concentradas.

El extracto de Gel-DMSO de este trabajo, que inhibió el crecimiento de todas las bacterias ensayadas, se usó sin diluir. En relación a los extractos ensayados en este trabajo, el Gel-DMSO se utilizó al poco tiempo de su preparación, la que consistió solo en el agregado de DMSO; mientras que el extracto etanólico del mesófilo liofilizado fue obtenido por un largo proceso donde, en alguna de las fases del mismo, se podrían haber inactivado algunos de sus principios activos.

Se puede concluir que en el extracto etanólico del mesófilo liofilizado, los compuestos de acción inhibitoria del crecimiento bacteriano no estaban en la concentración necesaria, o bien los mismos se inactivaron en el proceso de extracción. Por lo tanto se recomienda considerar otros procesos de extracción, además de ensayar con soluciones concentradas del extracto. Mientras que el extracto de Gel-DMSO presentó actividad antibacteriana bacteriostática frente a las bacterias aeróbicas Gram positiva (*S.aureus*) y Gram negativa (*E. coli*) con halos de inhibición pequeños en relación al control; mientras que con la cepa microaerofílica (*H. pylori*); el halo de inhibición fue bactericida y de igual tamaño al control positivo.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Choche T, Shende S, Kadu P. Extraction and identification of bioactive components from *Aloe barbadensis* Miller. RRJPP. 2014;2(1):14-23.
2. Khan R, Islam B, Akram M, Shakil S, Ahmad A, Manazir S, Siddiqui M, Khan A. Antimicrobial activity of five herbal extracts against multi drug resistant (MDR) strains of bacteria and fungus of clinical origin. Molecules.2009;14:586-597.
3. Rashedul M, Ahamed R, Rahman O, Ahsanul M, Al-Amin M, Dedarul K, Lyzu L.I n vitro Antimicrobial activities of four medicinally important plants in Bangladesh. Eur J of Sci. 2010;38(2):199-206.
4. Cellini L, Di Bartolomeo S, Di Campli E, Genovese S, Locatelli M, Di Giulio M *In vitro* activity of *Aloe vera* inner gel against *Helicobacter pylori* strains. Letters in Applied Microbial. 2014;59:43-48.
5. Tippayawat P, Phromviyo N, Boueroy P, Chompoosor A. Green synthesis of silver nanoparticles in *aloe vera* plant extract prepared by a hydrothermal method and their synergistic antibacterial activity. Peer J. 2016; 4:e2589.
6. Alia K, Dwivedi S, Azam A, Saquib Q, Al-Said MS, Alkhedhairi AA, Musarrat J. *Aloe vera* extract functionalized zinc oxide nanoparticles as nanoantibiotics against multi-drug resistant clinical bacterial isolates. J of Colloid and Interface Sc. 2016;472:145-156.
7. Pereira A, Lima D, Leal J, Mello I, Soaresb V, Lima J, Rodrigues C. Antimicrobial action of an intracanal medication trialusing *Aloe vera*. Rev Odont Cienc2015;30(4):153-156.
8. Bassetti A, Sala S. The great Aloe book. Edition First: USA Trento. Zuccari Editions; 2005
9. Alarcón M, Fernández R. Aplicación terapéutica del *Aloe vera* L. en Odontología. Salus.2013;17(3):42-50.
10. Domínguez R, Arzate I, Chanona J, Welti J, Alvarado J, Calderón G, Garibay V, Gutiérrez G. El gel de *Aloe vera*: estructura, composición química, procesamiento, actividad biológica e importancia en la industria farmacéutica y alimentaria. Rev Mexicana de Ingeniería Química. 2012;11(1):23-43.
11. Nia Y, Turnerb D, Yatesa KM, Tizardb I. Isolation and characterization of structural components of *Aloe vera* L. leaf pulp. Int Immunopharmacol. 2004;4:(14)1745-1755.
12. Manvitha K, Bida B. *Aloe vera*: a wonder plant its history, cultivation and medicinal uses. J Pharmacognosy & Phytochemistry. 2014;2(5):85-88.
13. Guo X, Mei N. *Aloe vera* – a review of toxicity and adverse clinical effects. J of Environ Sc and Health. Part C. 2016;34(2):77-96.
14. Bermúdez A, Velásquez D. Etnobotánica médica de una comunidad campesina del estado Trujillo, Venezuela: un estudio preliminar usando técnicas cuantitativas. ULA: RevFac. Farmacia. 2002;44:2-6.
15. Yebpella GG, Adeyemi Hassan MM, Hammuel C, Magomya AM, Agbaji AS, Okonkwo EM. Phytochemical screening and comparative study of antimicrobial activity of *Aloe vera* various extracts. Afr J Microbiol Res. 2015;5(10):1182-1187.
16. Lawrence R, Priyanka T, Ebenezer J. Isolation, purification and evaluation of antibacterial agents from *Aloe vera*. Braz J Microbiol. 2009;40(4):906-915.
17. Reyes D, Fernández R. Actividad antimicrobiana *in vitro* del extracto foliar de zabila (*Aloe vera* L.) en microorganismos de interés clínico. Salus.2014;18(3):27-32.
18. Arunkumar S, Muthuselvam M, Rajasekaran R. Analysis of phytochemical constituents and antimicrobial activity of some Southern India medicinal plants. J Pharm Res.2010;3(8):1841-1818.
19. Chandegara VK, Varshney AK. *Aloe vera* L. processing and products: A Review. Int J Med Arom.Plants.2013; 3(4):492-506.
20. Prashar P, Gulati S, Koul V, Sehgal G, Sehgal S. *In vitro* antimicrobial activity of ethanolic extract of *Aloe vera* against same bacterial and fungal species. Adv Bio Tech. 2011;11(3):32-33.
21. Rezazadeh F, Mohammad M, Motamedifar M, Alyaseri M. Assessment of anti HSV-1 activity of *Aloe vera* gel extract: an *in vitro* study. J Dent(Shiraz).2016; 17(1):49-54.
22. Yaron A. Characterization of *Aloe vera* gel before and after autodegradation, and stabilization of the natural fresh gel. Phytother Res.1993; 7:11-13.
23. Velazco E, Nieves B, Araque M, Calderas Z. Epidemiología de infecciones nosocomiales por *Staphylococcus aureus* en una unidad de alto riesgo neonatal. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2002;20(7):321-325.
24. Lorenzetti LJ, Salisbury R, Beal JL, Baldwin JN. Bacteriostatic property of *Aloe vera*. J Pharm Sci. 1964;53:1287-1290.
25. Stanley MCh, Ifeanyi OE, Eziokwu OG. Antimicrobial effects of *Aloe vera* on some human pathogens. Int. J. Curr. Microbiol. App. Sci. 2014;3(3):1022-1028.
26. Cowan M. Plant products as antimicrobial agents. Clin Microbiol Rev.1999;12(4):564-582.
27. Shilpakala SR, Prathiba J, Malathi R. Susceptibilities of *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus* to *Aloe barbadensis*. Eur Rev for Med Pharmacol Sci.2009; 13:461-464.
28. Tripathi A, Shukla SK, Singh A, Prasad KN. Prevalence, outcome and risk factor associated with vancomycin-resistant *Enterococcus faecalis* and *Enterococcus faecium* at a Tertiary Care Hospital in Northern India. Indian J Med Microbiol. 2016;34(1):38-45.
29. Padi G, Guilarte C, Cardozo E, Briceño E. Detección de *Enterococcus faecalis* en dientes con fracaso en el tratamiento endodóntico. Acta Odontol Venezolana. 2009;47(1):1-11.
30. Athiban PP, Borthakur BJ, Ganesan S, Swathika B. Evaluation of antimicrobial efficacy of *Aloe vera* and its effectiveness in decontaminating guttapercha cones. J Conserv Dent. 2012;15:246-248.
31. Alemdar S, Agaoglu S. Investigation of *In vitro* antimicrobial activity of *Aloe vera* juice. J. Anim. Vet. Adv.2009;8(1):99-102.
32. Fani M, Kohanteb J. Inhibitory activity of *Aloe vera* gel on some clinically isolated cariogenic and periodontopathic bacteria. J Oral Sci.2012;54(1):15-21.
33. Subramaniam P, Dwivedi S, Uma E, GirishBabu KL. Effect of pomegranate and *Aloe vera* extract on *Streptococcus mutans*: An *in vitro* study. Dent Hypotheses. 2012;3:99-105.
34. Martínez M, Betancourt J, Alonso N. Ausencia de actividad antimicrobiana de un extracto acuoso liofilizado de *Aloe vera* (sábila). Rev Cubana Plant Med. 1996 1(3):18-20.
35. Saavedra M, Salazar M, Jiménez J, Quiñones B, Salas E, Urdaneta L. Evaluación *in vitro* del efecto de extractos de *Aloe vera* sobre *Streptococcus mutans*. Acta Bioclinica.2014;4(8):3-19.
36. Manikandan VG, Muhammad MH. Analysis of phytochemical constituents and antibacterial activities of *Aloe vera* L. against some selected pathogens. JBPAS. 2014;3(1):56-62.
37. Bozzi A, Perrin C, Austin S, Arce F. Quality and authenticity of commercial *Aloe vera* gel powders. Food Chem. 2007;103: 22-30.



Facultad de Ciencias de la Salud



[www.facebook.com/RevistaSalus](http://www.facebook.com/RevistaSalus)

@RevistaSalus

Salus



Universidad de Carabobo

# Salus



Facultad de Ciencias de la Salud

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

VOLUMEN 20 - N° 3  
SEPTIEMBRE/DICIEMBRE 2016

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

## EDITORIAL

La educación actual en nuestro país

## TÓPICOS DE ACTUALIDAD

La Comunicación

## ARTÍCULOS

Composición corporal y riesgo de trastorno de conducta alimentaria en atletas de gimnasia rítmica del Estado Carabobo.

Efecto del montelukast sobre la concentración de mediadores inflamatorios en el modelo de artritis gotosa murda.

Rabdomiólisis e injuria renal aguda en adolescente con Síndrome Nefrótico en debut.

Evaluación geriátrica integral: propuesta de un modelo de autonotificación del estado de salud.

Evaluación de la terapia empírica antifúngica en pacientes con riesgo para candidemia en la unidad de cuidados intensivos.

Nuevo método de evaluación del efecto antiparasitario en modelos *in vitro* e *in vivo*, a través de la visualización de *Trypanosomacruzi*-GFP.

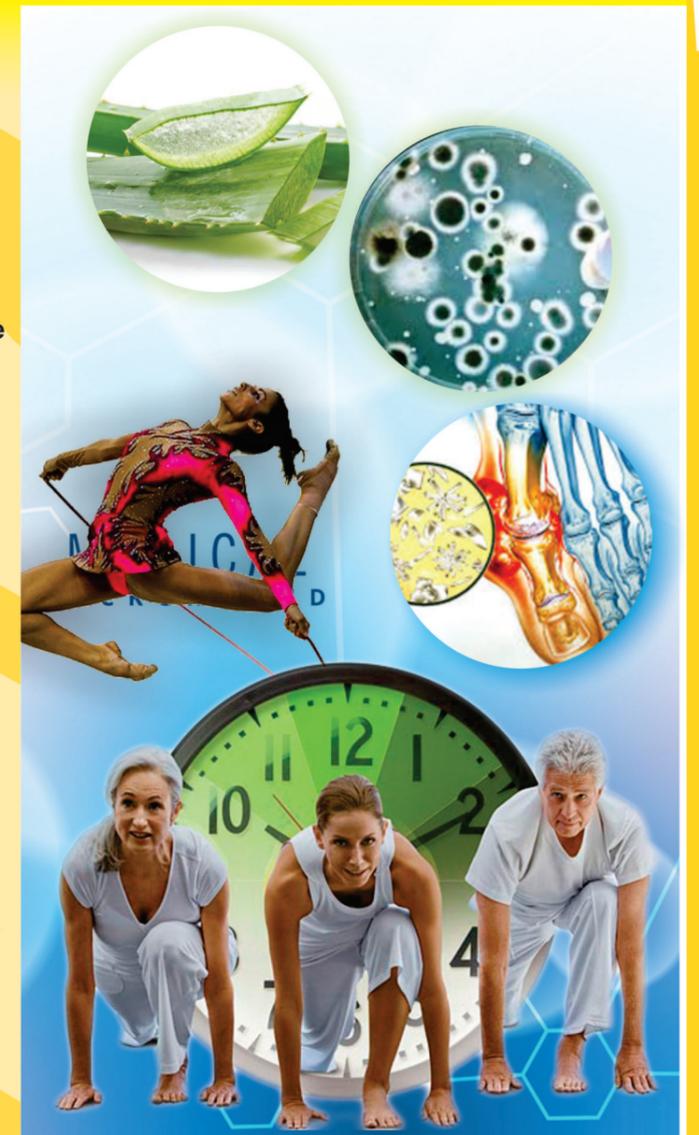
Evaluación *in vitro* de dos extractos de *Aloe vera* en bacterias patógenas.

Política general de la revista e instrucciones para los autores

Normas para los árbitros

Índice acumulado año 2016

Lista de árbitros año 2016



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