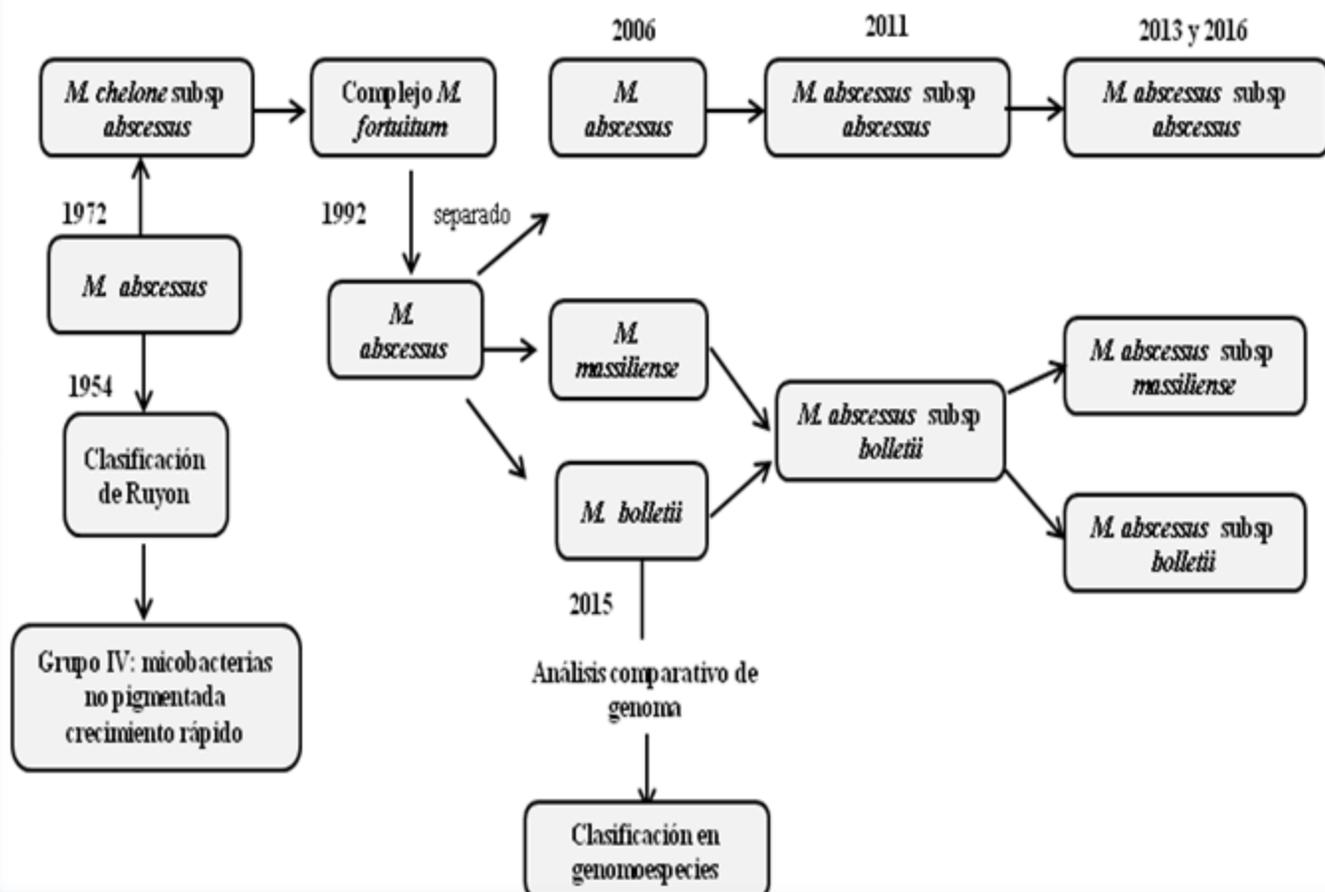


# Avances Biomedicina



diciembre 2017 volumen 6 número 3

<http://erevistas.saber.ula.ve/biomedicina>



Depósito Legal: ppi201102ME3935

ISSN: 2477-9369



**Sobre la Portada**

La portada resalta los cambios en la clasificación taxonómica del complejo *M. abscessus* discutida en la revisión presentada por Ramirez y cols, en este número

## Autoridades ULA

**Dr. Mario Bonucci**

*Rector de la Universidad de los Andes*

**Dr. Patricia Rosenzweig Levy**

*Vicerrector Académico*

**Dr. Manuel Aranguren**

*Vicerrector Administrativo*

**Dr. José María Andrés**

*Secretaría*

**Dr. Gerardo Tovitto**

*Decano de la Facultad de Medicina*

**Dra. Siham Salmen Halabi**

*Directora del Instituto de Inmunología Clínica*

## Consejo Editorial

### Director Editorial

**Siham Salmen Halabi**, Universidad de Los Andes, Mérida Venezuela

### Editores Adjuntos

**Lisbeth Berrueta Carrillo**, Brigham and Women's Hospital,  
Harvard Medical School, Boston MA, USA

**Guillermo Terán-Ángel**, Universidad de Los Andes, Mérida Venezuela

### Comité Editorial

**Morella Bouchard**, Universidad de Los Andes, Mérida Venezuela

**Nubia H Silva**, Universidad de Los Andes, Mérida Venezuela

**Yelibeth Méndez**, Universidad de Los Andes, Mérida Venezuela

### Comisión de Arbitraje

**Carmen Mazei de Dávila**, Universidad de Los Andes, Mérida Venezuela

**Darrell L Peterson**, Virginia Commonwealth University,  
Richmond, VA, USA

**Diego F Dávila Spinetti †**, Universidad de Los Andes, Mérida Venezuela

**Jesús Alfonso Osuna**, Universidad de Los Andes, Mérida Venezuela

**José H Donis**, Universidad de Los Andes, Mérida Venezuela

**Librado Ortiz-Ortiz**, Hospital General del Centro Médico Nacional,  
México DF, México

### Comité de Redacción y Estilo

**Astrid Cantor**, Universidad de Los Andes, Mérida Venezuela

**Juan Carlos Gabaldón**, Universidad de Los Andes, Mérida Venezuela

**Victoria Bellorín**, Universidad de Los Andes, Mérida Venezuela



Avances en Biomedicina se distribuye bajo la Licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-CompartirIgual 3.0 Venezuela, por lo que el envío y la publicación de artículos a la revista es completamente gratuito

Avances en Biomedicina es el órgano divulgativo oficial del Instituto de Inmunología Clínica – ULA. Esta publicación periódica busca la promoción, difusión y discusión del impacto de los trabajos realizados por los miembros de la comunidad científica regional, nacional e internacional. Pretende además fomentar la actividad científica de difusión de resultados en los investigadores noveles, tanto en el área de pregrado como de postgrado.

Es una revista científica online, con una periodicidad cuatrimestral y cuenta con las siguientes secciones: Revisiones, artículos originales, casos clínicos, cartas al editor, comunicaciones rápidas; y dos secciones destinadas a los investigadores noveles y a los pioneros en los diferentes campos de las ciencias de la medicina, biología y biotecnología. Esta revista cuenta con sistema de arbitraje, llevado a cabo por al menos dos revisores expertos en el área, seleccionados por el Consejo Editorial.

Avances en Biomedicina no se hace responsable del contenido, opiniones, aplicaciones o material que sea suministrado por los autores. Además, se asume que todas las publicaciones recibidas se rigen por las normas de honestidad científica y ética profesional, por lo que la revista no se hace responsable en el caso de que algún autor incurra en la infracción de las mismas.

### Indizada en:

1. Repositorio Institucional de la Universidad de los Andes – SABER-ULA.
2. REVENCYT código: RV A040.
3. National Library of Medicine (NLM) Catalog.
4. ISI-WEB of Science de Thomson Reuters.
5. Emerging Sources Citation Index.
6. Directory of Open Access Journals (DOAJ).
7. Index Copernicus International.
8. Redalyc.
9. Latindex.
10. Inbiomed.
11. REDIB (Red Iberoamericana de Innovación y Conocimiento Científico).
12. DIALNET.
13. Directory of Research Journal Indexing (DRJI).
14. Periódica (base de datos bibliográfica de revistas de ciencias y tecnología).
15. SHERPA/RoMEO.

**VOLUMEN 6, N°3, DICIEMBRE 2017**

**DEPÓSITO LEGAL: PPI201102ME3935**

**ISSN: 2477-9369**

### Red:

Correos electrónicos:

[avanbiomed.idic@ula.ve](mailto:avanbiomed.idic@ula.ve), [avanbiomed.idic@gmail.com](mailto:avanbiomed.idic@gmail.com)

### Acceso online:

<http://erevistas.saber.ula.ve/biomedicina>

<http://www.revencty.ula.ve>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog>

<http://science.thomsonreuters.com>

<https://doaj.org>

<http://journals.indexcopernicus.com>

<http://www.redalyc.org>

<http://www.latindex.org>

<http://www.imbiomed.com.mx>

<https://www.redib.org>

<https://dialnet.unirioja.es>

<http://www.worldcat.org>

<http://sjournals.net>

<http://www.sherpa.ac.uk/romeo>

### Agradecimiento:

Financiada parcialmente por **CDCHT-ULA**.

### Instituto de Inmunología Clínica:

Dirección: Edificio Louis Pasteur, al lado del Hospital Universitario de Los Andes.  
Av. 16 de Septiembre, Sector Campo de Oro. Mérida 5101. Venezuela.

### Copyright:

Derechos reservados. Queda prohibida la reproducción total o parcial de todo el material contenido en la revista sin el consentimiento por escrito de los editores.

## Tabla de contenido

### ARTÍCULOS ORIGINALES

- 178-187 **Calidad de la atención en medicina de familia. Centro de atención médica integral de la Universidad de Los Andes**  
*Care quality in family medicine at the integral healthcare center of the University of Los Andes*  
Alexi Torres, María Mejía, Joan Chipia.
- 188-196 **Misoprostol sublingual u oxitocina intramuscular en el manejo activo de la tercera etapa del parto.**  
*Sublingual misoprostol or intramuscular oxytocin in the management of third stage of labor*  
Marta Rondón-Tapia, Eduardo Reyna-Villasmil, Álvaro Pérez-Rumbo, Jorly Mejía-Montilla, Nadia Reyna-Villasmil, Duly Torres-Cepeda.
- 197-202 **Actividad antifúngica in vitro de extractos de Hura crepitans L. (Euphorbiaceae) frente a Candida albicans**  
*In vitro antifungal activity of extracts of Hura crepitans L. (Euphorbiaceae) against Candida albicans*  
Mariangel Azuaje, Silvana Villarreal, Luis Rojas-Fermín, Clara Díaz, Judith Velasco, Oduar Salazar, María Rodríguez.

### REVISIONES Y ESTADO ACTUAL DEL PROBLEMA

- 203-215 **Patógenos emergentes multirresistentes: complejo Mycobacterium abscessus**  
*Multidrug-resistant emerging pathogens: Mycobacterium abscessus complex*  
Ana Ramírez, María Araque
- 216-226 **El boro, un elemento benéfico que ayuda a prevenir la osteoporosis en el humano: una revisión de literatura**  
*Boron, a beneficial element that helps prevent osteoporosis in human: A literature review*  
José Ramón Vielma, David Picón-Borregales, María Alicia Vergara, Pablo Eligio Carrero, Luis Vicente Gutiérrez-Peña

### CASOS CLÍNICOS

- 227-230 **Diagnóstico prenatal de aneurisma del ductus arterioso**  
*Prenatal diagnosis of ductus arteriosus aneurysm*  
Marta Rondón Tapia, Eduardo Reyna-Villasmil
- 231-235 **Diagnóstico prenatal de ventana aortopulmonar**  
*Prenatal diagnosis of aortopulmonar window*  
Marta Rondón-Tapia, Eduardo Reyna-Villasmil, Keibiz Jiménez-Castillejo



236-243 **Ataques de migraña tipo isquémico posterior a radioterapia (SMART): hallazgos en RMN**  
*Stroke-like migraine attack after radiation therapy (SMART): MR findings*  
Andrea Tenreiro, Oscar Tenreiro, Freyli Bustamante, Yoleiba Rodríguez, Teresa Vanegas, Belkis Agüero, Ekaterina Bustamante

244-248 **Hemorragia suprarrenal fetal. Reporte de caso**  
*Fetal adrenal hemorrhage. Case report*  
Keibiz Jiménez-Castillejo, Eduardo Reyna-Villasmil, Marta Rondón-Tapia

249-252 **Apendagitis epiploica primaria simulando apendicitis aguda**  
*Primary epiploic appendagitis mimicking acute appendicitis*  
Eduardo Reyna-Villasmil, Marta Rondón-Tapia

**MATERIAL SUPLEMENTARIO**

253-254 **Material suplementario 1**

255-256 **Material suplementario 2**

257-261 **Material suplementario 3**

262-263 **INSTRUCCIONES A LOS AUTORES**

264-265 **INSTRUCTIONS FOR AUTHORS**

266-267 **ÉTICA DE LAS PUBLICACIONES & DECLARACIÓN DE MALA PRAXIS/ PUBLICATION ETHICS & MALPRACTICE STATEMENT**



## Calidad de la atención en medicina de familia. Centro de atención médica integral de la Universidad de Los Andes

### (Care quality in family medicine at the integral healthcare center of the University of Los Andes)

Alexi Torres<sup>1</sup>, María Mejía<sup>1</sup>✉, Joan Chipia.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Medicina Preventiva y Social. Universidad de Los Andes, Mérida-Venezuela.

Recibido: 17 de Julio de 2017.

Aceptado: 7 de Octubre de 2017.

Publicado online: 30 de Noviembre de 2017.

[ARTÍCULO ORIGINAL]

PII: S2477-9369(16)06024-O

#### Resumen (español)

Se evaluó la Calidad de la Atención en el Servicio de Medicina de Familia del Centro de Atención Médico Integral de la Universidad de los Andes, tomando en cuenta: estructura, proceso, resultados e impacto, durante el período septiembre - noviembre de 2015. La investigación es de tipo evaluativa, diseño de campo y transversal. Se aplicaron tres instrumentos: la calidad de la atención, satisfacción del usuario y del equipo de salud. Los resultados muestran una calidad de atención regular, con inconvenientes en el sistema de información, equipamiento y prevención. Los indicadores de resultado mostraron que el rendimiento, la utilización y la concentración fueron bajos; mientras el porcentaje de ejecución se ubicó en nivel medio. En los indicadores de impacto las dos primeras causas de morbilidad se refieren a trastornos metabólicos (37,5%) y cardiovasculares (19,0%). El grado de satisfacción en el usuario fue excelente con valor medio de 95,2%, mientras la percepción del equipo de salud respecto a la calidad de la atención fue regular. Con la prueba de Chi-cuadrado se encontraron diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0.05$ ) entre la satisfacción del equipo de salud por infraestructura, sistema de información, limpieza, medicamentos, referencias y gestión. Se concluye que en el servicio de Medicina de Familia de CAMIULA la satisfacción del usuario fue excelente, con buena satisfacción del equipo de salud, sin embargo hubo una calidad de la atención regular, por ello, se proponen estrategias de solución con la matriz DOFA.

#### Palabras clave (español)

*Calidad de la atención; Satisfacción del usuario; Satisfacción del equipo de salud.*

#### Abstract (english)

This study had the objective to evaluate the health care quality at the Family Medicine Service from the Integral Medical Center (CAMIULA, in Spanish) of the University of Los Andes. The evaluation process was taken from September to November, 2015, and included the following elements: internal organization, working process, results, and impact. The research design followed an evaluative, field, and cross-sectional study. Three instruments measuring care quality, user satisfaction and health staff satisfaction were applied. Results showed that care quality is not regular due to some inconveniences in information, equipment and health prevention. Results indicators also showed low performance, poor concentration and use, while performance based percentage was located at medium level. Impact indicators showed that

the first two causes of morbidity are metabolic (37.5%) and cardiovascular disorders (19.0%). Patient satisfaction degree was excellent (average value, 95.2%), while indicators on health staff perception were between regular and good. Chi-square test showed significant differences ( $p < 0.05$ ) between the satisfaction of the health staff about facilities, information system, sanitary cleaning, drug management, medical referral, and organization management. In conclusion, the Family Medicine Service at CAMIULA was found excellent for patients and satisfying for the health staff; however, care quality was not seen positively. Therefore, solution strategies using a tool such as a SWOT matrix are offered.

## Keywords (english)

Care quality; patient's satisfaction; health staff satisfaction.

## Introducción

La calidad de la atención en los servicios de salud, se ha transformado en un aspecto fundamental de la medicina actual por la complejidad de dichos servicios, por ello, se debe tener presente la evaluación continua y de esta manera mantener el funcionamiento adecuado para contribuir con el estado de salud de las comunidades. Dada la complejidad e importancia señalada, todos los servicios de salud deben atender a las necesidades de los usuarios y a la satisfacción del personal de salud, en los aspectos relacionados con la estructura, el proceso, los resultados y el impacto en las instituciones de salud (1). Estos elementos deben ser analizados conjuntamente, porque forman parte fundamental de la calidad de la atención en los diferentes entes de salud.

Delgado y Gallegos expresan que la evaluación de la estructura valora el perfil institucional, considerando la combinación de los recursos. El proceso vigila una serie de pasos o acciones que intervienen en la dinámica del proceso salud-enfermedad. El resultado alerta sobre lo que sucede o no, en la persona desde el punto de vista del estado de salud, después de llevada a cabo una intervención. El impacto es la combinación de procedimientos y métodos que juzgan el servicio, en relación con los efectos potenciales sobre la salud de la población (1).

El Centro de Atención Médico Integral de la Universidad de los Andes está constituido por diferentes servicios de atención en salud de índole clínica y quirúrgica. En esta investigación se evaluó el servicio de Medicina de Familia, donde el Médico de Familia y el resto del equipo de salud tienen la responsabilidad de ofrecer una atención oportuna, accesible, integral, integrada y continua, promoviendo el mantenimiento de la salud y refiriendo a otras especialidades básicas y subespecialidades cuando la

patología del paciente así lo amerite, sin perder la continuidad de la atención (2).

Es oportuno indicar que en un estudio efectuado con el objetivo de determinar y comparar los niveles de satisfacción con la atención médica entre un centro asistencial docente y uno no docente, se planteó una investigación descriptiva de corte transversal, donde se aplicó un cuestionario a 140 pacientes para evaluar la satisfacción en la atención médica y el grado de aceptación hacia los estudiantes de Medicina y a pacientes hospitalizados en servicios de urología del Hospital Dr. Gustavo Fricke (no docente) y Hospital Carlos Van Buren (docente), entre septiembre y noviembre de 2009. Se utilizó la razón de validez de contenido (CVR) como criterio de inclusión para los diferentes ítems del cuestionario final, que consideró 14 ítems, además de evaluarse su consistencia interna. Como resultados, describen que no hubo diferencia en la satisfacción por servicio (90% y 88,6%). En las variables demográficas, hubo diferencia en la edad, proporción de pensionados, y nivel educacional por servicios. La única variable que mostró asociación con satisfacción fue el sexo, apreciándose en un 95% en los hombres contra un 81,4% de mujeres ( $p=0,01$ ). Un 94,3% de los pacientes aceptó la presencia de los estudiantes en el servicio docente (3).

En el estado Lara, Venezuela llevaron a cabo una investigación con el fin de determinar el grado de satisfacción de los pacientes sometidos a procedimientos endoscópicos en el Servicio de Endoscopia Digestiva del Hospital Central Universitario "Dr. Antonio María Pineda", en un estudio descriptivo y transversal, utilizando el cuestionario GHAA-9mc en 55 pacientes. Los investigadores describen que los pacientes consideraron que la atención del médico, enfermería y secretaria, fue valorada como excelente en el 100%, 89,09% y 81,82% respectivamente. Las explicaciones dadas sobre la prueba a realizar y las dudas surgidas por los pacientes sobre el procedimiento fueron categorizadas como excelentes.

Las molestias presentadas durante la prueba la ubicaron en la categoría regular. Por otra parte, el 100% de los pacientes manifestó que se repetirían la prueba de ser necesaria con el mismo equipo y en el mismo hospital. Concluyen que el estudio permite incentivar al personal de salud y a la institución de continuar mejorando la calidad de la atención (4). A pesar de que esta investigación no fue en Medicina de Familia, permite ilustrar que el buen trato, conocimiento, precisión diagnóstica y abordaje terapéutico contribuye en la satisfacción del usuario y en la satisfacción del equipo de salud.

La presente investigación propone una estrategia de evaluación que pudiera servir de modelo para cualquier otro centro de Atención Primaria, donde se desarrolle la práctica de Medicina de Familia, así como para otras especialidades, para tal fin, se planteó como objetivo general evaluar la Calidad de la Atención de Salud en el Servicio de Medicina de Familia del Centro de Atención Médico Integral de la Universidad de los Andes (CAMIULA).

## Materiales y métodos

Estudio con enfoque cuantitativo, investigación evaluativa y diseño de campo, transversal (5). La muestra estuvo constituida por el subconjunto de usuarios (obreros, empleados, profesores, estudiantes, profesionales y familiares) que recibieron asistencia en Medicina de Familia de CAMIULA desde el 1 de septiembre al 30 de noviembre de 2015, considerando 131 sujetos para medir el grado de satisfacción del usuario y la totalidad de los empleados (12 trabajadores) entre médicos, enfermeras, técnicos de registros médicos y trabajador social del servicio de Medicina de Familia que respondieron el cuestionario bajo consentimiento informado para evaluar la Calidad de la Atención de salud y el grado de Satisfacción del usuario y del equipo de salud.

**Método de recolección de datos:** se inició la búsqueda de información en cuanto a estructura, proceso y resultado en la institución. Posteriormente, se validaron por la técnica juicio de expertos los instrumentos elaborados según metodología descrita por Viales y Vargas (6) y se aplicó el Coeficiente de Validez de Contenido que evidenció los siguientes valores: Satisfacción del usuario (0,9128), Satisfacción del equipo de salud (0,9055) y Evaluación de la calidad en el centro de atención (0,913), los tres resultados en una escala de 0 a 1 (ambos inclusive) lo que significa

desde el punto de vista cualitativo una validez de contenido excelente para los tres instrumentos (7).

La satisfacción del usuario se evaluó con el [material suplementario 1](#), la satisfacción del equipo de salud con el [material suplementario 2](#), y la calidad del Centro de Atención con el [material suplementario 3](#), en este último se consideró los elementos relacionados con la estructura y el proceso en el servicio de Medicina Familiar.

La satisfacción del usuario (material suplementario 1): consta de los siguientes rubros:

Parte IA. Aspectos Generales (Datos socio demográficos). Parte IIA. Satisfacción del usuario sobre la atención recibida. En este apartado, se recogieron datos sobre la percepción del usuario respecto a la atención recibida, contentiva de 15 ítems en escala nominal, estilo lista de cotejo, es decir, las opciones de los ítems del 11 al 25 del material suplementario 1, presentan como opciones de respuesta: si o no. Parte IIIA. Opiniones y sugerencias respecto a la atención recibida

**Satisfacción del equipo de salud (material suplementario 2):** Parte IB. Información General. Esta aparte presenta tres ítems de respuesta cerrada, para determinar la información básica del prestador de servicio, considerando a qué grupo ocupacional pertenece, condición laboral en el Centro de Salud y tiempo de servicio en el Ambulatorio. Parte IIB. Aportó información sobre el Centro de Atención (CAMIULA). Conformado por 22 ítems en escala Likert, para medir las apreciaciones del equipo de salud del servicio de Medicina de Familia constituido por el médico de familia, enfermera, trabajador social y técnico de registros médicos. Las opciones cerradas utilizadas fueron: totalmente de acuerdo, muy de acuerdo, medianamente de acuerdo, casi en desacuerdo y totalmente en desacuerdo. Esta parte del material suplementario 2 se fraccionó en seis aspectos, los cuales son: trabajo actual (ítems del 4 al 7), trabajo general (ítems del 8 al 10), interacción con el jefe inmediato (ítems del 11 al 14), oportunidades de progreso (ítems 15 y 16), remuneraciones e incentivos (ítems del 17 al 20), ambiente de trabajo (ítems del 21 al 24).

Parte IIIB. Recogió la opinión del Equipo de Salud sobre algún aspecto que quisieran agregar sobre el centro asistencial mediante sugerencias y comentarios.

**Instrumento de evaluación de la calidad en el centro de atención (material suplementario 3):** Este instrumento evaluó la Gestión de la Calidad, donde se indagó en los aspectos de la estructura y el proceso.

Los criterios a evaluar se asignaron con las opciones: Cumple y No Cumple, es decir, una lista de cotejo.

En cuanto a la estructura y el proceso se identificaron preguntas en cada uno de los siguientes:

A.1. Infraestructura. Consta de 8 ítems relacionados con estructura.

A.2. Equipo. Consta de 8 ítems, siendo 9, 10, 11, 15 y 16 de estructura y 12, 13 y 14 de proceso.

A.3. Prevención. Ítems de estructura 17 y 18, de proceso 19 y 20.

A.4. Información. Consta de 8 ítems relacionados con proceso del 21 al 28.

A.5. Limpieza. Ítems 29, 30 y del 33 al 37 son de estructura y 31 y 32 de proceso.

A.6. Procedimiento. Ítems 42, 43, 44, 45, 47, 48, 49, de estructura y 38, 39, 40, 41 y 46 de proceso.

A.7. Enfermería. Ítems 50 y 51 son de estructura y la 52, 53 y 54 de proceso.

A.8. Consulta. Ítems 55, 56, 57, 59, 60 y 61 son de estructura y 58, 62, 63, 64 y 65 de proceso.

A.9. Medicamentos. Ítems 67, 68 y 69 son de estructura y 66, 70, 71 y 72 de proceso.

A.10. Referencia. Ítems 75, 77 y 79 son de estructura y 73, 74, 76 y 78 de proceso.

A.11. Gestión. Ítems 83 y 84 son de estructura y los 80, 81, 82, 85, 86 y 87 son de proceso.

## Resultados

En la evaluación de la calidad de atención en el servicio de Medicina de Familia en CAMIULA, se obtuvo que los empleados del servicio señalaran respecto a la infraestructura un cumplimiento del 71,6%; en equipamiento y prevención un 54,5%. El criterio de información fue apreciado deficiente porque solo el 35,2% cumple con la misma. En cuanto al rubro limpieza hubo un cumplimiento del 62,6%. En los procedimientos se observó un 58,3%. Relativo al desenvolvimiento de enfermería hubo excelente rendimiento, en más de tres cuartas partes (81,8%). En cuanto a la consulta en general se observó un cumplimiento de 66,1%. En la dotación de medicamentos la efectividad fue del 84,4%. El sistema de referencias se cumplió en 72,7% y la gestión fue percibida como positiva en 60,2% (Tabla 1).

El cruce de cada uno de los aspectos de evaluación de la Calidad de Atención (agrupados por categorías) por la satisfacción del equipo de salud (agrupados por categorías), utilizando la prueba de Chi-cuadrado con un nivel de confianza del 95%, determinó diferencias estadísticamente significativas entre la satisfacción del equipo de salud por

infraestructura, información, limpieza, medicamentos, referencia y gestión, lo que indica relación entre la satisfacción del equipo de salud y los aspectos

**Tabla 1. Evaluación de la Calidad de Atención en Medicina Familiar en CAMIULA.**

Aspectos de la calidad de la atención	Cumple (%)	No cumple (%)
Infraestructura	71,6	28,4
Equipamiento	54,5	45,5
Prevención	54,5	45,5
Información	35,2	64,8
Limpieza	62,6	37,4
Procedimientos	58,3	41,7
Enfermería	81,8	18,2
Consulta	66,1	33,9
Medicamentos	84,4	15,6
Referencia	72,7	27,3
Gestión	60,2	39,8

señalados, no hubo relación cuando se asoció con prevención, enfermería, procedimientos y consulta (Tabla 2).

Indicadores de Calidad de Atención, la información se obtuvo de los registros médicos de salud de la Institución (CAMIULA), para realizar los cálculos e interpretación de los indicadores de resultados. Relativo a la Oportunidad de Cita, se observó que la misma no se registra, por ende no se pudo calcular el indicador. El Rendimiento de la consulta en el período de estudio, fue de 1,75 consultas/horas, lo que indica un rendimiento de regular a bajo. Relativo al mes de septiembre de 2015 hubo 1,17 consultas/horas; en el mes de octubre 1,64 consultas/hora y en el mes de noviembre se observó un aumento de 2,43 consultas/hora.

El indicador Utilización por mes, que relaciona la cantidad de recursos utilizados con los recursos disponibles, es decir, la utilización que hace la población de la oferta en un período determinado, es lo que viene a constituirse en la expresión de cobertura y demanda. Para el 2015, en el mes de septiembre se determinó una utilización del 85,65%, en octubre de 61,16% y en noviembre de 41,11%.

El indicador de Concentración, referido al total de atenciones por persona en un período determinado, mostró un promedio de atención de 4,16 consultas/personas, lo que indica cuatro consultas sucesivas por cada una de primera. Así que el indicador Rendimiento real por consulta muestra la

relación que surge al dividir las consultas realizadas, entre las consultas programadas menos los inasistentes, multiplicadas por cien. El resultado obtenido refleja el beneficio o el provecho que brinda

**Tabla 2. Prueba Chi-cuadrado de la Satisfacción del equipo de salud por los aspectos de calidad de atención, servicio de Medicina de Familia, CAMIULA.**

Cruce de variables	p-valor
Satisfacción del equipo de salud x infraestructura	0.000 (**)
Satisfacción del equipo de salud x equipamiento	0.000 (**)
Satisfacción del equipo de salud x información	0.000 (**)
Satisfacción del equipo de salud x limpieza	0.001 (**)
Satisfacción del equipo de salud x medicamentos	0.000 (**)
Satisfacción del equipo de salud x referencia	0.000 (**)
Satisfacción del equipo de salud x gestión	0.001 (**)
Satisfacción del equipo de salud x prevención	0.162
Satisfacción del equipo de salud x enfermería	0.102
Satisfacción del equipo de salud x procedimientos	0.757
Satisfacción del equipo de salud x consulta	0.208

**(\*\*) Diferencias estadísticamente significativas asumiendo un error tipo I del 5%.**

el servicio de Medicina de Familia de CAMIULA a sus usuarios, en el cual se obtuvo un 37,5%, lo que indica un rendimiento bajo para el trimestre en estudio.

En los indicadores de Impacto, se analizó la morbilidad diaria proveniente de las historias clínicas registradas por consultorio en Medicina de Familia, la cual no estaba consolidada por el Departamento de Registros Médicos, ello debido a no contar con una organización preestablecida. Para elaborar dicho indicador, se tomaron las 10 primeras causas de morbilidad, que constituyen problemas de salud que se van consolidando en la continuidad de la atención, característica fundamental de la especialidad. Se categorizaron las enfermedades por prevalencia de la siguiente manera: 1.- Enfermedades Metabólicas (diabetes, hiperinsulinismo, hipo e hipertiroidismo y obesidad) con un 37,5%. 2.- Enfermedades Cardiovasculares (hipertensión arterial, insuficiencia cardiaca e infarto al miocardio) que representaron un 19% 3.- Infecciones de Vías Urinarias (13,7%). 4.- Enfermedades Respiratorias Superiores con 8,1% y el Síndrome Vertiginoso, (7,0%), y otras Dengue Clásico (5,0%), Problemas osteomusculares (3,6%), Osteoporosis (3,1%) y Dermatitis (3,0%). En cuanto al tipo de consultas preventivas se obtuvo que de las 3 primeras se encontró: la pesquisa de Mama (49,4%), de Próstata (13,9%) y despistaje cervico-uterino (10,2%).

En la Satisfacción del Usuario, se encontró que de los 25 ítems, los 10 primeros están relacionados con los datos socio-demográficos de los usuarios, el

resto (del 11 al 25), mostraron porcentajes entre un 40% y un 100% con valor medio de satisfacción del 95,2%, una variación promedio de 11,3% y una estabilidad de 0,99%. A modo de resumen se agruparon los ítems sobre la satisfacción del usuario, según las categorías: mala (menor al 25%); regular (igual o mayor a 25% y menor al 50%); bueno (igual o mayor a 50% y menor a 75%) y excelente (igual o mayor a 75%), encontrándose que el grado de satisfacción según la percepción de los usuarios fue categorizado como excelente en el 92,4%, el 6,1% opinó que era bueno y el 1,5% regular.

Es importante señalar que se efectuó un contraste de hipótesis a un nivel de confianza del 95%, por lo tanto, se asumió un error tipo I del 5%, por medio de la prueba Chi-cuadrado, cruzando el grado de satisfacción del usuario, por sexo ( $p=0,386$ ), por grupos etarios ( $p=0,241$ ) y por estratificación social ( $p=0,580$ ), lo que indica que dichas variables dos a dos no están relacionadas, pues no existe suficiente evidencia para rechazar la hipótesis nula al nivel de confianza asumido.

Para Satisfacción del equipo de salud, se entrevistaron 12 empleados fijos del servicio de Medicina Familiar en CAMIULA, que conforman el equipo de salud: 6 Médicos de Familia, 4 Enfermeras, 1 Trabajador Social y 1 Técnico en Registros de salud. Este personal tiene cinco años o más de experiencia (91,7%) y de uno a cuatro años (I 8,3%).

En la percepción del trabajo actual, el personal se ubicó entre las categorías totalmente de acuerdo (41,7%) y muy de acuerdo (33,3%), sin embargo, se debe considerar que un 20,8% se ubicó en la categoría medianamente de acuerdo. Respecto al trabajo general, la percepción es muy aceptable (63,9%), a pesar de que un grupo respondió medianamente de acuerdo (33,3%). La interacción con el jefe inmediato, pareciera poco accesible, porque más de la mitad (52,1%) opinó estar medianamente de acuerdo y una cuarta parte (25%) muy de acuerdo.

Las oportunidades de progreso son vistas con limitaciones, porque los mayores porcentajes se ubican por debajo del 50%, debido a que la categoría muy de acuerdo arroja un 37,5%, totalmente de acuerdo un 29,2% y medianamente de acuerdo el 20,8%. Las remuneraciones e incentivos para este personal es percibida muy deficiente si se considera que el 31,3% está medianamente de acuerdo, el 43,8% está totalmente en desacuerdo, mientras solo el 8,3% está totalmente de acuerdo (8,3%). Finalmente, el ambiente de trabajo presentó una opinión aceptable distribuida en muy de acuerdo (35,4%), totalmente de acuerdo (29,2%) y medianamente de acuerdo (25%).

**Tabla 3. Matriz DOFA.**

	<b>Fortalezas</b>	<b>Debilidades</b>
<b>Deficiencias en la calidad de atención del servicio de Medicina de Familia, CAMIULA</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Articulación con el Consejo Universitario.</li> <li>- Directivos abiertos al cambio.</li> <li>- Profesionales capacitados.</li> <li>- Adecuada infraestructura.</li> <li>- Medicina Familiar con equipo de salud y apoyo de las demás especialidades y subespecialidades clínicas.</li> <li>- Descuento directo en acuerdo contractual de gastos de asistencia médica especializada.</li> <li>- Infraestructura adecuada.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Bajo presupuesto universitario en salud.</li> <li>- Débil comunicación con los directivos.</li> <li>- Poca oportunidad de ascenso.</li> <li>- Bajas remuneraciones salariales.</li> <li>- Falta de incentivo profesional.</li> <li>- Fallas en el registro de salud, básico para la toma de decisiones.-</li> <li>- Fallas en el sistema de referencias y contra referencias.</li> <li>- Deficiente reposición de cargos.</li> </ul>
<b>Oportunidades</b>	<p>Generar una política universitaria destinada al fortalecimiento de las relaciones laborales y asistenciales con los distintos gremios y sindicatos que hacen vida legalmente dentro de la Universidad, para satisfacer la demanda de servicio, mejorar los indicadores de rendimiento e impacto y optimizar la Calidad de la Atención de salud.</p>	<p>Establecer y respetar los acuerdos contractuales con los diferentes gremios y sindicatos, para el mejoramiento del presupuesto universitario asignado para gastos de salud.</p> <p>Mejorar las técnicas de consolidación de los registros de salud en el servicio de Medicina de Familia con el Departamento de Registros y Estadísticas de Salud de la Institución, con apoyo externo del ente regional de salud y otras instituciones universitarias.</p>
<b>Amenazas</b>	<p>Exhortar al Consejo Universitario para que a través de su cuerpo de asesores, establezca alianzas interinstitucionales con entes gubernamentales, no gubernamentales y comunitarios, para la regulación y adquisición de equipos e insumos médicos esenciales.</p>	<p>Elaborar una política que garantice el rendimiento de los presupuestos asignados, ajustándose a las necesidades existentes que conlleve al ahorro, mejorando la adquisición de insumos médicos no perecederos, para garantizar un almacenamiento y suministro adecuado</p>

Dados los resultados, se plantea en la Tabla 3 contribuir con la Institución, facilitando un instrumento de evaluación, como la Matriz DOFA, en la cual se proponen estrategias de acción.

### Discusión

El concepto de calidad en salud es general, abstracto, con múltiples dimensiones y, un doble carácter, objetivo y subjetivo, las cuales son notablemente influenciadas por la cultura y los actores de poder. También se circunscribe a una propiedad de la atención médica que puede ser obtenida en diversos grados, según los describe Llinás (8).

La presente investigación evaluó la calidad de la atención en el Servicio de Medicina de Familia del Centro de Atención Médico Integral de la Universidad de los Andes (CAMIULA), Mérida, Venezuela. Para tal fin se consideraron diferentes aspectos que a continuación se desglosan.

Cuando se analizaron los aspectos relacionados con la estructura y la demanda de los servicios en la institución en los 131 usuarios encuestados que recibieron atención, se muestra que la mayoría fueron mujeres con edades entre 13 a 91 años, con una media aritmética de 45 años. Estos resultados coinciden con los obtenidos por otros autores, quienes afirman que la mayor parte de los usuarios de las instituciones son mujeres, y son las que muestran comúnmente menor grado de satisfacción en la atención, por su parte el hombre demanda atención en menor proporción por muchas razones, y cuando lo hace, ingresa por presentar problemas de salud de mayor complejidad (9).

Este estudio encontró que la mayor demanda asistencial de los pacientes fue motivada por enfermedades agudas y crónicas y en menor proporción en el mantenimiento de la salud, esto coincide por lo descrito en otra investigación, donde se concluye que motivo de consulta predominante es por enfermedades crónicas, donde la enfermedad opera

como símbolo que se relaciona con una variedad de experiencias propias de una cultura y de un aprendizaje. La significación simbólica no siempre puede expresarse, pero su registro es fundamental para comprender el proceso salud-enfermedad-atención y que a su vez sirva como instrumento de evaluación (10).

En cuanto al grado de instrucción, se debe señalar que estos usuarios en un alto porcentaje son familiares de los trabajadores de la universidad, y la mayoría son universitarios, ello quizá porque la ciudad tiene la característica de ser universitaria, la educación es gratuita, accesible y sin distinción, hallazgo contrario a otro estudio, donde los usuarios con mayor satisfacción de la atención recibida, son personas sin estudios o con estudios primarios y un nivel económico inferior (11).

En los aspectos considerados para medir la calidad de la atención propiamente dicha, se encuentran varios elementos, apreciándose que el equipamiento y los recursos en el servicio de Medicina de Familia son los mínimos requeridos para la atención brindada. Es importante señalar que la infraestructura institucional, la disponibilidad de los insumos, la accesibilidad a los servicios de salud y los medicamentos, son componentes necesarios para brindar una atención sanitaria adecuada, sin embargo, es el recurso humano en salud, el baluarte fundamental para contribuir en una atención de calidad (12).

Diversos autores señalan que la satisfacción de los servicios de salud depende de varios factores, entre los que destacan las características de los servicios recibidos, el trato amable y el corto tiempo de espera (13); en este estudio los usuarios perciben positivamente la atención del CAMIULA en cuanto a los medicamentos, equipamiento, información, referencias, prevención, enfermería, infraestructura, la limpieza y la gestión, sin embargo aprecian limitaciones en el sistema de información. Este último resultado es similar al descrito en la investigación de Galvis (14), el cual encontró falta de orientación adecuada al solicitar información al equipo de salud.

Otro aspecto evaluado en este estudio, fue el grado de satisfacción del usuario, el cual es percibido por la mayoría como excelente, comportamiento similar a otros estudios (9, 15), en los cuales se obtuvieron valores altos de satisfacción en los servicios ante cualquier evento crítico para mejorar su estado de salud. Se destaca que en la presente investigación la satisfacción del usuario no evidenció relación por sexo, edad y estratificación social, situación similar a otra investigación, aunque en contraposición con la

variable sexo, donde hubo asociación con el sexo femenino (16). Es importante resaltar que según la Organización Mundial de la Salud, la satisfacción es una variable subjetiva, por ello la satisfacción de la población con el sistema sanitario depende más de factores externos al sistema de salud que de la experiencia vivida por cada persona como paciente; por ello, expresan que su medición aislada, tendría una utilidad limitada como base para mejorar la calidad de la atención y reformar el sistema sanitario (17).

Con relación a la satisfacción que el equipo de salud mostró con el trabajo actual, las tres cuartas partes refirió estar satisfecho y, una cuarta parte insatisfecho. Además, el trabajo en general es percibido en más de la mitad de los trabajadores en muy de acuerdo, fundamentado en las condiciones laborales en las que se encuentra. En las oportunidades de progreso, más de la mitad expresaron estar de acuerdo. Asimismo, en el aspecto de remuneraciones e incentivos se consiguió que sólo una cuarta parte del personal esté de acuerdo. Estos resultados coinciden con un estudio mexicano, donde utilizaron los satisfactores extrínsecos: satisfacción con el salario, participación en las decisiones, satisfacción con el trato por parte de la empresa, satisfacción con ámbito físico, satisfacción con la supervisión, satisfacción con las prestaciones en materia de formación y promoción, satisfacción con las prestaciones sindicales, para evaluar todo el personal del servicio asistencial, encuentran resultados similares con mayor puntuación en unos rubros que en otros, sugiriendo la importancia de la intervención para impulsar el desarrollo organizacional con impacto en la atención al usuario (18). Esto pudiera deberse a que el escaso porcentaje presupuestal asignado al sector salud contribuye en definitiva a la persistencia de la insatisfacción en el equipo de salud y usuario, sobre todo en la falta de insumos y tecnología. Igualmente, la carencia de incentivos a aquellos profesionales con mayores grados académicos o producción científica, así como, la imposibilidad de poder obtener una compensación por la dedicación al trabajo en investigación, son elementos adicionales que contribuyen a la falta de motivación en el personal dedicado a la salud (19).

Los trabajadores del CAMIULA, manifestaron insatisfacción con los salarios actuales, debido a la inflación del país y desabastecimiento en los productos básicos. Por ello, los salarios insuficientes, las condiciones laborales inapropiadas, la falta de acceso a la información, la corrupción y la falta de reconocimiento, son factores que inciden en la motivación para el buen desempeño de muchos

trabajadores. En Nicaragua, identificaron una serie de problemas en el ámbito hospitalario, entre ellos, necesidad de capacitación, información relevante para mejorar sus capacidades profesionales, aumento de salarios disponibilidad de insumos esenciales, materiales y suministros, así como equipos y mejoramiento de las condiciones de trabajo. Del mismo modo, destacan que las limitaciones presupuestarias pueden contribuir a desmejorar el desempeño laboral de los trabajadores de salud (20). Y, en una propuesta política de incentivos para los médicos en Atención Primaria en Salud, en donde se pretende, promover la permanencia de los mismos, plantean incentivos económicos, en donde se establece que los sueldos sean más competitivos, apoyando a los estudiantes que se enfoquen a realizar su especialización para trabajar en Atención Primaria Salud; y sociales, dotando en tecnología, recursos y marketing social, con el fin de incrementar su reputación frente a la comunidad, mejorar su gestión clínica y facilitar el desarrollo de acciones intersectoriales; esta propuesta debería ser extensiva a todo el equipo de salud (21), y considerarla no solo para el servicio de CAMIULA, sino para todo el sistema de salud venezolano. No obstante, la satisfacción de los prestadores, como trabajadores de la salud, no es tenida en cuenta como dimensión que tenga impacto directo en la calidad del servicio de salud. Aunque se cuestione su relación directa sobre la calidad de la atención al cliente externo, nadie discute que al medir la satisfacción laboral se está comprobando la calidad de la organización y de sus servicios internos, que hasta la fecha no hay evidencia de la relación entre la satisfacción laboral y la calidad del servicio que se presta (16).

En otro orden de ideas, en el servicio de Medicina de Familia los indicadores de rendimiento, utilización y concentración mostraron un nivel bajo, situación que parece contradictoria, porque el grado de satisfacción del usuario fue evaluado como excelente, resultados que coinciden con los de Galvis (14) donde se especifica que la pertinencia de los servicios ofertados en su investigación, fue buena. De acuerdo a los estándares establecidos un rendimiento óptimo para otras especialidades (incluida Medicina de Familia) es de 3 consultas por hora (22), lo que tiende a indicar que el rendimiento en los meses de estudio fue baja (menos de 2 consultas/hora). No obstante a nivel mundial el tiempo dedicado a la consulta es muy variado, sin embargo en Argentina por ejemplo sugieren que un tiempo menor de 20 minutos, no permite complementar adecuadamente el acto médico, tanto técnica como humanamente (23). Estos

resultados podrían estar influenciados por la acentuación de un conflicto laboral en las fechas de la investigación, porque se limitó el tiempo asistencial, de un tiempo completo de 6 horas diarias, a medio tiempo. Asimismo, se debe resaltar que el CAMIULA se encontraba en un período de restricción económica, afectando directamente la calidad de la atención de dicho centro asistencial.

Finalmente en el marco de la discusión efectuada, se plantea aplicar elementos de planificación estratégica, para afinar y puntualizar el conocimiento de las propuestas, para mejorar las dificultades encontradas en cuanto al desenvolvimiento de las actividades del servicio en estudio, en relación a la calidad de la atención. La matriz DOFA permite evaluar las fortalezas, oportunidades, debilidades y amenazas, destacando el procedimiento a seguir para su análisis y derivación de estrategias para el mejoramiento institucional, en este caso el servicio de Medicina Familiar de CAMIULA. El análisis FODA consiste en realizar una evaluación de los factores fuertes y débiles que, en su conjunto, diagnostican la situación interna de una organización, así como su evaluación externa, es decir, las oportunidades y amenazas. También es una herramienta que puede considerarse sencilla y que permite obtener una perspectiva general de la situación estratégica de una organización determinada.

En conclusión se determinaron dificultades en la articulación entre la estructura, el proceso y los resultados, debido a que la calidad del servicio de Medicina de Familia y la satisfacción del equipo de salud fue regular, en contraste, con la satisfacción del usuario la cual fue excelente. El rendimiento, la utilización y la concentración fueron bajos, lo que significa problemas en la asignación de las citas, ocasionando limitaciones en la accesibilidad acentuadas durante el trimestre en estudio debido a conflictos laborales, limitándose el horario de trabajo a medio tiempo, con una influencia negativa en los indicadores estudiados.

Finalmente se recomienda: 1. Actualizar al equipo de salud de manera continua, considerando las opciones de formación y capacitación virtual o mediada por herramientas virtuales, las cuales permiten el aprendizaje de manera novedosa y tiene la posibilidad de ampliar la formación en varios usuarios, eliminando las barreras del método tradicional y 2. Las escuelas de medicina deben incorporar en sus planes de estudios el componente de la administración y aprovechar en su enseñanza la experiencia de los directivos de los servicios de salud, en busca de acuerdos entre la

realidad y la teoría, la clínica y la administración de salud entre las instituciones de atención a la salud y las universidades.

### Agradecimiento

Agradecimiento a la dirección de la institución de CAMIULA por permitir la investigación.

### Conflictos de interés

Los autores declaran no tener conflictos de interés en la publicación de este artículo.

### Referencias

1. Delgado-Gallego ME, Vázquez-Navarrete MI, de Morales-Vanderlei L. Calidad en los servicios de salud desde los marcos de sentido de diferentes actores sociales en Colombia y Brasil. *Rev Salud Pública*. 2010; 12: 533-45. [Google Scholar]
2. Ledesma F, Flores O. Medicina familiar: la auténtica especialidad en atención médica primaria. *Gac Méd*. 2008; 116: 330-40. [Google Scholar]
3. Lobos A, Cardemil F, Loézar C, González V, Ortega A. Satisfacción con la atención médica de pacientes hospitalizados en un servicio clínico docente y en uno no docente. *Rev Chil Salud Pública*. 2012, 16: 16-25. [Google Scholar]
4. Contreras N, Zambrano A. Grado de satisfacción de los pacientes sometidos a procedimientos endoscópicos. Servicio de endoscopia digestiva. Hospital Universitario "Dr. Antonio María Pineda". [Tesis especialidad en Internet]. [Barquisimeto, Lara]: Universidad Centro Occidental "Lisandro Alvarado"; 2011[citado 6 de mayo de 2016]. [Google Scholar]
5. Hernández R, Fernández C, Baptista P. Metodología de la Investigación. Sexta. Ed. México: Mc Graw Hill, 2014.
6. Viales Lopez G, Vargas Baldares R. Propuesta de un modelo para la evaluación de la gestión de la calidad en la atención primaria de salud aplicando una experiencia piloto en el programa de hipertensión arterial. Costa Rica: Oreamuno de Cartago, 2008. [Google Scholar]
7. Hernández R. Instrumentos de recolección de datos. Validez y Confiabilidad. Normas y Formatos. Mérida: Consejo de Estudios de Postgrado, ULA: 2011.
8. Llinás A. Evaluación de la calidad de la atención en salud, un primer paso para la Reforma del Sistema. Uninorte. 2010: 143-54. [Google Scholar]
9. Hamui Sutton L, Fuentes García R, Aguirre Hernández R, Ramírez de la Roche OF. Expectativas y experiencias de los usuarios del Sistema de Salud en México: Un estudio de satisfacción con la atención médica. [Internet] Universidad Nacional Autónoma de México. 2013 [citado 22-de octubre de 2016] Disponible en: <http://www.facmed.unam.mx/bmnd/SatisfaccionAtencionMedica.pdf>.
10. Sacchi M, Hausberger M, Pereyra A. Percepción del proceso salud-enfermedad-atención y aspectos que influyen en la baja utilización del Sistema de Salud en familias pobres de la ciudad de Salta. *Rev Salud colectiva*. 2007; 3: 271-83. [Google Scholar]
11. Meriño-Saldaña B, Reyes-Díaz MH. Modelo para evaluar la calidad del servicio al usuario atendido en consulta externa en establecimientos de salud en el Perú. [Tesis profesional en estadística e informática]. [Internet]. 2014 [citado 2017 Apr 4]. [Google Scholar]
12. Campos-Navarro R, Afganiz-Juárez EN, Torrez D. Calidad de los servicios de medicina familiar según adultos mayores del sureste de la ciudad de México. *Arch Med Fam*, 2006; 8: 131-6 [Google Scholar]
13. Bass del Campo C. Modelo de salud familiar en Chile y mayor resolutivead de la atención primaria de salud: ¿contradictorios o complementarios. *Medwave* 2012; 12:e5571. [Google Scholar]
14. Galvis J. Calidad de la atención de salud percibida por el usuario del área de consulta de Medicina de Familia del Ambulatorio Urbano III. Venezuela, Mérida. [Tesis de Especialista]. [Internet]. Universidad Católica Andrés Bello; 2006 [citado 24 de febrero de 2017]. Disponible en: <http://biblioteca2.ucab.edu.ve/anexos/biblioteca/marc/texto/AAQ7249.pdf>.
15. -Morales Rivas Martha, Carvajal Garcés Carola F. Percepción de la calidad de atención por el usuario de consulta externa del centro de salud villa candelaria. *Rev. méd. (Cochabamba)* 2008; 19: 24-28. [Google Scholar]
16. Urquiza R. Satisfacción laboral y calidad del servicio de salud. *Rev Méd La Paz* 2012; 18: 65-9. [Google Scholar]
17. Bleich SN, Özaltin E, Murray C. How does satisfaction with the health-care system relate to patient experience?. *Bull World Health Organ*. 2009, 87: 271-8. [Google Scholar]
18. García-Ramos M, Luján-López M, Martínez-Corona MA. Satisfacción laboral del personal de salud. *Rev Enferm IMSS*. 2007; 15: 63-72. [Google Scholar]
19. Soto A. Recursos Humanos en Salud. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2011; 28: 173-4. [Google Scholar]
20. Cortez R, García A. Mejoramiento del desempeño laboral de los trabajadores del sector salud: el caso de Nicaragua. *Rev Cien Soc* 2011, 38: 81-100. [Google Scholar]
21. Camargo-García S, Cortés-Bermeo A, Abreu-Flechas A, Suárez-Rativa M, Jiménez-Barbosa W. Los incentivos y actores de los Sistemas de Salud de Costa Rica, Estados Unidos, Canadá, Chile y Ecuador. *Rev Univ Salud*. 2016, 18: 385-406. [Google Scholar]
22. Malagon-Londono G, Galan R, Ponton G. Garantía de Calidad en Salud. 2da.Ed. Colombia: Medica Panamericana, 2006. [Google Scholar]
23. Outomuro D, Actis A. Estimación del tiempo de consulta ambulatoria en clínica médica. *Rev Med Chile* 2013; 141: 361-6. [Google Scholar].

**Como citar este artículo:** Torres A, Mejía M, Chipia J. Calidad de la atención en medicina de familia. Centro de atención médica integral de la Universidad de Los Andes. *Avan Biomed* 2017; 6: 178-87.



Avances en Biomedicina se distribuye bajo la Licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-CompartirIgual 3.0 Venezuela, por lo que el envío y la publicación de artículos a la revista son completamente gratuitos.



## Misoprostol sublingual u oxitocina intramuscular en el manejo activo de la tercera etapa del parto.

### *(Sublingual misoprostol or intramuscular oxytocin in the management of third stage of labor)*

Marta Rondón-Tapia<sup>1</sup>, Eduardo Reyna-Villasmil<sup>1</sup>✉, Álvaro Pérez-Rumbo<sup>1</sup>, Jorly Mejía-Montilla<sup>1</sup>, Nadia Reyna-Villasmil<sup>1</sup>, Duly Torres-Cepeda<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Ginecología y Obstetricia. Hospital Central "Dr. Urquinaona". Maracaibo, Estado Zulia. Venezuela.

Recibido: 16 de Junio de 2017.

Aceptado: 16 de Octubre de 2017.

Publicado online: 30 de Noviembre de 2017

[ARTÍCULO ORIGINAL]

PII: S2477-9369(16)06025-C

#### Resumen (español)

El objetivo de la investigación fue comparar la efectividad del misoprostol sublingual con oxitocina intramuscular en el manejo activo de la tercera etapa del parto. Se seleccionaron y asignaron al azar pacientes para ser tratadas con misoprostol sublingual (grupo A) u oxitocina intramuscular (grupo B) que asistieron al Hospital Central "Dr. Urquinaona", Maracaibo, Venezuela. Las características generales, cambio de los valores de hemoglobina y hematocrito, pérdida hemática post-parto y efectos adversos fueron evaluadas. Se obtuvo los datos completos de 392 pacientes (195 del grupo A y 197 del grupo B) las cuales fueron incluidas en el análisis final. No se encontraron diferencias significativas entre los grupos con respecto a las características generales ( $p = ns$ ). Tampoco se encontraron diferencias significativas en los valores promedio de hemoglobina y hematocrito pre y post-parto ( $p = ns$ ). Se observó disminución significativa en la pérdida sanguínea estimada en las pacientes del grupo A fue significativamente menor ( $p < 0,05$ ), sin diferencias en la duración de la tercera etapa del parto comparado con las pacientes del grupo B ( $p = ns$ ). Las pacientes del grupo A presentaron una mayor frecuencia de escalofríos, náuseas, fiebre y vómitos comparado con las pacientes del grupo B ( $p < 0,05$ ). Se concluye que el misoprostol sublingual disminuye la pérdida sanguínea durante la tercera etapa del parto cuando se usa como agente farmacológico para el manejo activo del alumbramiento comparado con la oxitocina intramuscular. Sin embargo, los efectos adversos fueron mas frecuentes que la oxitocina.

#### Palabras clave (español)

*Misoprostol intramuscular, Oxitocina, Tercera etapa del parto.*

#### Abstract (english)

The objective of research was to compare the effectiveness of sublingual misoprostol with intramuscular oxytocin in the active management of the third stage of labor. Patients to be treated with sublingual misoprostol (group A) or intramuscular oxytocin (group B) were selected and randomized to attend delivery at the Central Hospital "Dr. Urquinaona", Maracaibo, Venezuela. The general characteristics, changes in hemoglobin and hematocrit values, postpartum blood loss and adverse effects were evaluated. Complete data were obtained from 392 patients (195 from group A and 197 from group B) who were included in the final analysis. No significant differences were found between the groups with respect to the general characteristics ( $p = ns$ ). There were not found significant differences in the mean values of pre and postpartum hemoglobin and hematocrit ( $p = ns$ ). The estimated blood loss in patients in group A was significantly lower ( $p < 0.05$ ), without differences in the duration of the third stage of labor compared with patients of group B ( $p = ns$ ). Patients in

group A presented a higher frequency of shivering, nausea, fever and vomiting compared to patients in group B ( $p < 0.05$ ). It is concluded that sublingual misoprostol diminished blood loss during third stage of labor when is used as pharmacological agent for active management of delivery compared with intramuscular oxytocin. However, adverse effects were more frequent than oxytocin.

### Keywords (english)

*Sublingual misoprostol, Oxytocin, Third stage of labor.*

## Introducción

La hemorragia postparto (HPP) es una causa importante de morbi-mortalidad materna. Para evitarla, se recomienda el manejo activo de la tercera etapa del parto en todas las embarazadas, ya que previene el desarrollo de esta complicación. El uso rutinario de agentes oxitócicos durante la tercera etapa del parto, como parte del manejo activo, ha contribuido a la reducción en más del 40% en la frecuencia de hemorragias postparto (1).

Varios fármacos disminuyen la frecuencia de la HPP al aumentar la contractilidad uterina. La oxitocina, una hormona que estimula la contractilidad uterina y limita la pérdida hemática después del parto, es el tratamiento estándar en la mayoría de los centros para la prevención del desarrollo de HPP. Su uso, sin embargo, ha estado históricamente limitado por varios factores, incluyendo problemas de almacenamiento y administración parenteral con elementos estériles y entrenamiento para su uso seguro (2).

Varias prostaglandinas son utilizadas como agentes de segunda o tercera línea en el manejo activo de la tercera etapa del parto. Tienen la ventaja que son económicas y algunas son estables a temperatura ambiente. El misoprostol, un análogo de la prostaglandina E1, es un potente estimulador de la contractilidad miometrial y ha sido utilizado en varias etapas del embarazo y del parto (3). Existen varios estudios que han determinado su utilidad durante la tercera etapa del parto (3-6).

Hasta la fecha, la mayoría de los estudios que han utilizado misoprostol en la tercera etapa del parto han utilizado la vía oral o rectal, a pesar de que estudios de farmacocinética han demostrado que la vía sublingual permite alcanzar concentraciones pico más elevadas con mejor biodisponibilidad (7). Debido a la escasa literatura nacional sobre la eficacia del misoprostol sublingual en el manejo de la tercera etapa del parto y para la prevención de la HPP, se planteó realizar un estudio cuyo objetivo fue comparar la efectividad del misoprostol sublingual con oxitocina

intramuscular en el manejo activo de la tercera etapa del parto.

## Materiales y métodos.

**Selección de pacientes y estimación del tamaño de la muestra.** Se seleccionaron y asignaron al azar pacientes embarazadas para ser tratadas con misoprostol sublingual u oxitocina intramuscular atendidas entre marzo de 2014 y febrero de 2017 en el servicio de Obstetricia del Hospital Central “Dr. Urquinaona”, Maracaibo, Venezuela. La investigación fue aprobada por el Comité de Ética e Investigación del hospital y se obtuvo autorización por escrito de todas las pacientes.

Para estimar el tamaño de la muestra se utilizó el software de cálculo del tamaño de la potencia y de la muestra, con el fin de obtener una diferencia entre las variables del 30% en el período posterior al parto, con un error  $\alpha$  de 0,05 y un error  $\beta$  de 0,20. El tamaño calculado de la muestra fue de 85, pero se decidió la inclusión de 500 pacientes fue deliberada, para eliminar cualquier sesgo de confusión. Los números para la asignación a cada grupo de tratamiento fueron generados con una tabla de números al azar. Se usó un sistema de sobres sellados que contenían la ubicación de cada paciente a los grupos de tratamiento. Los sobres fueron abiertos al momento del inicio de cada uno de los tratamientos.

Se incluyeron pacientes con embarazos simples con edad gestacional igual o mayor a 37 semanas que presentaron partos vaginales eutócicos. Se excluyeron pacientes sometidas a cesárea, pacientes con 5 partos o más, embarazos múltiples, antecedentes de cesárea previa, parto precipitado (menos de 3 horas), valores de hemoglobina al ingreso menor de 6 g/dL, corioamnionitis, antecedentes de HPP, polihidramnios, muerte fetal, hemorragia severa antes del parto, antecedentes de asma bronquial y reacciones de hipersensibilidad a los fármacos en estudio, antecedentes de hemorragia de la segunda mitad del embarazo, desórdenes de la coagulación, enfermedades renales, hepatopatías o epilepsia,

hipertensión crónica o inducida por el embarazo, eclampsia, alteraciones de las pruebas de funcionalismo renal, hepático o de coagulación e hipersensibilidad reconocida a las prostaglandinas. También se excluyeron a aquellas pacientes que no deseaban participar en la investigación.

**Selección de los grupos de estudio.** Una vez que se obtuvo el consentimiento por escrito de cada una de las pacientes seleccionadas se asignaron al azar para recibir misoprostol sublingual (grupo A) u oxitocina intramuscular (grupo B). En todas las pacientes se recolectaron los datos sobre edad, edad gestacional al momento del parto, paridad y peso del recién nacido.

Posterior a la asignación a cada grupo de tratamiento y a la obtención del recién nacido, a las pacientes del grupo A se les administró 600 mcg (3 tabletas) de misoprostol sublingual. En forma similar, en el grupo B a las pacientes seleccionadas se les administró 20 UI de oxitocina intramuscular. Si se utilizaba una infusión de oxitocina durante el trabajo de parto, se detuvo su uso al final de la segunda etapa del parto. El manejo activo de la tercera etapa del parto se realizó de forma activa. Todos los casos fueron atendidos por médicos independientes a la investigación y siguiendo las normas habituales de la atención de las pacientes obstétricas. Ninguno de los investigadores participó en la atención de las pacientes. Luego del parto se procedió al clampeo del cordón un minuto después del nacimiento, masaje suave del útero y extracción de la placenta por tracción controlada del cordón. Si la placenta no se desprendía luego de 30 minutos, se procedió a removerla manualmente.

La cantidad de la pérdida de sangre se estimó por la recolección de esta en un envase plástico calibrado después de la administración del fármaco, desde la onfalotripsia y se continuó hasta completar el alumbramiento. Todas las gasas utilizadas se recolectaron y pesaron al finalizar la episiorrafia, agregándose el valor a la estimación considerando que 100 gramos de peso equivalían a 100 mL de sangre (gravedad específica de 1g/mL, por lo cual el peso en gramos es igual al volumen en mililitros). También se midió la duración del alumbramiento. Las mediciones de hemoglobina se realizaron al momento del ingreso de la paciente a la institución y luego de 12 horas del parto.

Se definió HPP como la pérdida de sangre mayor de 500 mL o más, mientras que la HPP severa se definió como la pérdida de sangre medida de 1.000 mL o más. Si se observaba cualquier signo de HPP, el médico tratante, que desconocía a que grupo pertenecía la paciente, decidía si se utilizaba en forma inmediata con 0,2 mg de metilergometrina intramuscular para asegurar el cese de la hemorragia.

La temperatura fue medida y se reportó en el cuestionario de investigación si supera 38,5°. Se analizaron en cada grupo otros efectos adversos como dolor abdominal, náuseas, vómitos, diarrea, fiebre o escalofríos que fueron evaluados por un miembro del grupo que desconocía que tratamiento había recibido la paciente.

**Análisis estadísticos.** Los datos se presentan como medidas absolutas y relativas. Los resultados se muestran en tablas. Las concentraciones de hemoglobina y hematocrito pre y postparto, duración de la tercera etapa del parto, pérdida hemática estimada, pérdida sanguínea mayor de 500 mL y 1000 mL, necesidad de usos de uterotónicos, uso de transfusiones y efectos adversos se analizaron con la prueba t de Student para muestras no relacionadas en aquellas variables cuantitativas y la prueba chi cuadrado para aquellas variables cualitativas. Se utilizó la prueba exacta de Fischer para calcular el riesgo relativo (RR) y el intervalo de confianza del 95% (IC 95%) para cada una de las variables cualitativas de las resultantes estudiadas. Se fijó la significancia estadística en  $p < 0,05$ .

## Resultados

Se seleccionaron un total de 500 embarazadas las cuales se asignaron al azar para recibir misoprostol sublingual (grupo A) u oxitocina intramuscular (grupo B) durante el periodo de estudio. Los datos clínicos y de laboratorio completos se obtuvieron de 392 pacientes (195 en el grupo A y 197 en el grupo B) las cuales fueron incluidas para el análisis final (figura 1). No se encontraron diferencias significativas entre los grupos con respecto a edad de las pacientes, edad gestacional al momento del parto, paridad, peso del recién nacido al nacer, frecuencia de laceraciones y episiotomía ( $p = ns$ ; tabla 1).

**Tabla 1.** Características generales.

	Grupo A Misoprostol sublingual (n =195)	Grupo B Oxitocina intramuscular (n = 197)	p
Edad, años	28,7 ± 7,5	29,5 ± 6,0	0,244
Edad gestacional al momento del parto, semanas	39,0 ± 1,2	38,9 ± 1,1	0,390
Paridad	1,5 ± 0,9	1,4 ± 0,9	0,272
Peso del recién nacidos, gramos	3301 ± 229	3312 ± 343	0,709
Laceraciones, n (%)	17 (8,7)	10 (5,1)	0,167
Episiotomía, n (%)	149 (76,4)	158 (80,2)	0,392

En la tabla 2 se muestran las características de la tercera etapa del parto en cada uno de los grupos de estudio. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos de pacientes con relación a los cambios de los valores promedio de hemoglobina pre y postparto ni con los valores promedio de hematocrito en ambos periodos ( $p = ns$ ). La disminución promedio de las concentraciones de hemoglobina fueron de 2,7 +/- 1,8 g/dL en el grupo A y 2,5 +/- 1,7 g/dL en el grupo B ( $p = 0,258$ ). Tampoco se observaron diferencias significativas en las variaciones de los valores promedio de hematocrito entre ambos grupos de pacientes (grupo A 7,2 +/- 5,0% comparado con el grupo B 7,5 +/- 4,4%;  $p = 0,528$ ).

De igual forma, no se observó disminución significativa de la duración de la tercera etapa del parto en las pacientes del grupo A (7,2 +/- 2,9 minutos) comparado con las pacientes del grupo B (7,3 +/- 3,2 minutos;  $p = 0,746$ ). Se pudo establecer una menor

cantidad de pérdida sanguínea estimada en las pacientes tratadas con misoprostol sublingual al compararlas con las pacientes tratadas con oxitocina intramuscular (grupo A, 245,4 +/- 81,5 mL comparado con grupo B, 288,1 +/- 173,2 mL;  $p = 0,002$ ). No se encontraron diferencias entre ambos grupos en la pérdida sanguínea mayor de 500 mL, pérdida sanguínea mayor de 1.000 mL, uso de uterotónicos adicionales y necesidad de transfusión de hemoderivados ( $p = ns$ ).

Durante el estudio no se reportó ninguna muerte materna debida a HPP en ambos los grupos. Tampoco se reportaron casos de pacientes que necesitaran algún otro tipo de intervención obstétrica adicional como remoción manual de la placenta, legrado uterino, laparotomía o histerectomía.

Las pacientes de ambos grupos de tratamiento presentaron una incidencia de cefalea y diarrea similar ( $p = ns$ ; tabla 3). Las pacientes tratadas con misoprostol sublingual presentaron una mayor

**Tabla 2.** Características de la tercera etapa del trabajo de parto en cada grupo.

	Grupo A Misoprostol rectal (n =195)	Grupo B Oxitocina intramuscular (n = 197)	Riesgo relativo (intervalo de confianza 95%)	p
Hemoglobina preparto, g/dL	10,1 ± 2,5	10,4 ± 2,4	---	0,226
Hemoglobina postparto, g/dL	7,8 ± 1,4	8,0 ± 1,1	---	0,116
Cambio de hemoglobina	2,7 ± 1,8	2,5 ± 1,7	---	0,258
Hematocrito preparto, %	29,7 ± 5,7	28,8 ± 5,2	---	0,103
Hematocrito postparto, %	24,9 ± 3,0	25,3 ± 2,5	---	0,152
Cambio de hematocrito	7,2 ± 5,0	7,5 ± 4,4	---	0,528
Duración de la tercera etapa del parto, minutos	7,2 ± 2,9	7,3 ± 3,2	---	0,746
Pérdida sanguínea estimada, mL	245,4 ± 81,5	288,1 ± 173,2	---	<b>0,002</b>
Pérdida sanguínea mayor de 500 mL, n (%)	2 (1,0)	6 (3,0)	0,49 (0,14 - 1,65)	0,284
Pérdida sanguínea mayor de 1.000 mL, n (%)	0	3 (1,5)	0 (0 - 1,02)	0,126
Uso de uterotónicos adicionales, n (%)	14 (7,2)	22 (11,2)	0,76 (0,50 - 1,16)	0,220
Transfusiones sanguíneas, n (%)	2 (1,0)	3 (1,5)	0,67 (0,13 - 3,36)	0,495

**Tabla 3.** Características generales.

n (%)	Grupo A Misoprostol rectal (n =195)	Grupo B Oxitocina intramuscular (n = 197)	Riesgo relativo (Intervalo de confianza 95%)	p
Escalofríos	58 (29,7)	2 (1,0)	2,34 (2,04 - 2,68)	<b>0,0001</b>
Náuseas	53 (27,2)	11 (5,6)	1,91 (1,61 B 2,26)	<b>0,0001</b>
Cefalea	23 (11,8)	26 (13,2)	0,93 (0,68 B 1,28)	0,760
Fiebre	16 (8,2)	7 (3,6)	1,44 (1,08 - 1,93)	<b>0,049</b>
Vómitos	13 (6,7)	5 (2,5)	1,48 (1,09 - 2,01)	<b>0,048</b>
Diarrea	5 (2,6)	1 (0,5)	1,69 (1,16 B 2,45)	0,120

frecuencia de escalofríos (29,7% en el grupo A comparado con 13,2% en el grupo B; riesgo relativo 2,34; IC 95%, 2,04 – 2,68), náuseas (27,2% para el grupo A comparado con 5,6% para el grupo B, riesgo relativo 1,91; IC 95%, 1,61 – 2,26), fiebre (8,2% en el grupo A comparado con 3,6% en el grupo B; riesgo relativo 1,44; IC 95%, 1,08 – 1,93) y vómitos (6,7% en el grupo A comparado con 2,5% en el grupo B; riesgo relativo 1,48; IC 95%, 1,09 – 2,01) que las pacientes del grupo tratadas con oxitocina intramuscular.

### Discusión

En el pasado se han utilizado varias estrategias y fármacos para reducir la pérdida de sangre postparto y la frecuencia de HPP con diferentes grados de éxito. El misoprostol se ha considerado que es ideal para disminuir la pérdida sanguínea postparto en establecimientos rurales o de primer nivel. Los resultados de esta investigación demuestran la utilidad del misoprostol sublingual para el manejo activo rutinario de la tercera etapa del parto, con disminuciones significativas en la pérdida hemática estimada de la tercera etapa del parto comparado con la oxitocina intramuscular. No obstante, su uso se asocia con un incremento significativo de los efectos adversos.

Varios estudios clínicos que han utilizado misoprostol oral y/o rectal comparado con placebo y no han podido demostrar disminución significativa en el número de pacientes que experimentan HPP (6, 8, 9). La posible explicación para este hecho puede ser las variaciones farmacocinéticas de las tres rutas de administración (oral, vaginal y sublingual) (7). El uso del misoprostol oral en el manejo activo de la tercera etapa del parto tiene desventajas. Por una parte, es necesaria la ingestión de líquidos para la deglución y

existe el riesgo de bronco-aspiración. Su acción es más lenta debido a los efectos del paso hepático. La vía rectal puede no ser la forma preferida de administración en la mayoría de las mujeres que puede recibir el mismo tratamiento con eficacia similar. La mucosa sublingual es ricamente irrigada lo cual permite la absorción directa del medicamento. Estudios de farmacocinética demuestran que la concentración sérica pico es más alta luego de la administración sublingual (7). Por lo tanto, existe la posibilidad que el misoprostol sublingual sea más efectivo que el oral.

Son pocos los estudios que utilizado misoprostol sublingual han obtenido una eficacia similar o mejor que la vía oral en la inducción del parto y que sea aceptado por las pacientes (10, 11). También se ha estudiado el uso de misoprostol sublingual durante el primer trimestre del embarazo y en el manejo de embarazos interrumpidos (12, 13). Un estudio previo demostró que el misoprostol sublingual a dosis similares a las utilizadas en esta investigación es tan efectivo como la metilergometrina inyectable y a dosis más altas (800 y 1000 mcg) son significativamente mejores para reducir la pérdida hemática y limitar la disminución de los valores de hemoglobina en la tercera etapa del parto (14). Los resultados de esta investigación apoyan el hecho que el uso del misoprostol sublingual tiene un efecto protector al disminuir la pérdida hemática durante la tercera etapa del parto comparado con las pacientes tratadas con oxitocina intramuscular. Por otra parte, la disminución de los valores de hemoglobina y hematocrito postparto fue similar en ambos grupos y aunque un menor número de pacientes necesitó uso de uterotónicos adicionales (metilergometrina intramuscular) en este grupo de pacientes, esta diferencia no fue estadísticamente significativa.

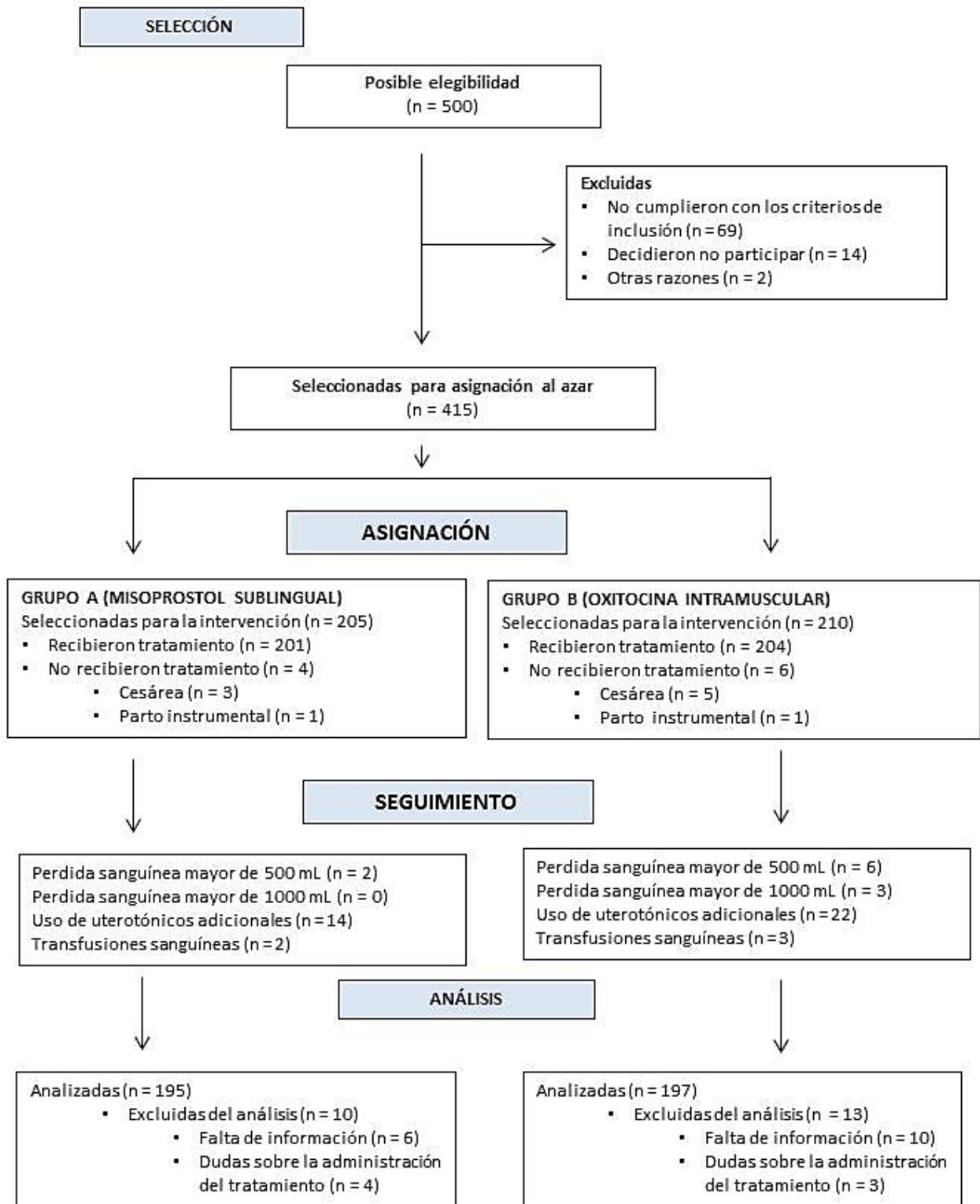


Figura 1. Flujo de las participantes durante el estudio.

La evidencia previa relacionada al uso de 600 mcg de misoprostol sublingual ha sido limitada por la

variabilidad de uterotónicos para comparar, dosis de los fármacos de estudio y heterogeneidad de las

variables analizadas. De más de 70 estudios que incluyen alrededor de 53.000 mujeres, cerca de 2.000 de ellas tratadas con misoprostol sublingual y poco más de 1.000 tratadas con la dosis de 600 mcg (15). Una de estas investigaciones comparó el misoprostol sublingual a dosis de 600 mcg con 10 UI de oxitocina y encontraron una menor pérdida hemática en las pacientes tratadas con oxitocina (16). Otro estudio similar comparó dosis más bajas de misoprostol con oxitocina y no encontró diferencias significativas en la pérdida hemática una hora después del parto (17). Por otra parte, otra investigación que comparó el uso de 400 mcg de misoprostol sublingual con oxitocina encontró que el misoprostol era más efectivo en la prevención de HPP en las 2 horas siguientes al parto (18). Finalmente, otro estudio comparó 600 mcg de misoprostol sublingual con sintometrina en lugar de oxitocina y no encontraron diferencias en la cantidad de pérdida hemática entre los grupos (19). Los resultados de la presente investigación demuestran que 600 mcg de misoprostol tiene las mismas ventajas que el uso de oxitocina intramuscular en la prevención de HPP, definida como pérdida hemática mayor de 500 mL en 24 horas. Una posible explicación para las diferencias de los resultados de esta investigación con las investigaciones previas, es la exclusión de pacientes con alto riesgo de desarrollar HPP, como aquellas pacientes con embarazos gemelares.

Al igual que en investigaciones previas, se observó que las pacientes tratadas con misoprostol sublingual mostraban aumento de la frecuencia de escalofríos, náuseas, fiebre y vómitos (8, 20, 21). La incidencia de efectos adversos en el grupo de pacientes tratadas con misoprostol fue cercana al 30% en esta investigación, lo cual es más alta comparado con otros estudios que han utilizado la misma dosis por vía oral (22). Se ha reportado que alrededor de 13% de las pacientes tratadas con 600 mcg de misoprostol oral presentan escalofríos en la hora siguiente a la administración y más del 11% tienen pirexia entre 2 y 6 horas después del parto (21). Otro estudio que investigó el uso de 600 mcg de misoprostol oral utilizado en la tercera etapa del parto reportó una incidencia de 22% de los escalofríos (9). Por otra parte, la incidencia de escalofríos y fiebre disminuye a 11% y 4%, respectivamente cuando se utiliza 400 mcg de misoprostol oral al momento del pinzamiento del cordón umbilical (3). Otro estudio en mujeres que recibieron 200 ó 400 mcg de misoprostol rectal en el periodo postparto presentó una incidencia de 7% de los escalofríos, pero no se describió cual dosis habían recibido las pacientes (4).

La frecuencia de escalofríos y fiebre en esta investigación fue mucho más alta que en estudios previos. Sin embargo, estos efectos adversos fueron auto-limitados y no necesitaron tratamiento específico. Por lo tanto, las pacientes deben ser informadas que presentaran efectos adversos (en especial escalofríos y fiebre) después de la administración del fármaco durante el periodo post-parto.

Los cambios en la temperatura corporal, y los escalofríos resultantes, asociados al misoprostol son compatibles con los cambios que se producen desde el hipotálamo. Las prostaglandinas están involucradas en los mecanismos endógenos de la fiebre y la prostaglandina E2 es conocida como un inductor de fiebre a través de su interacción con el receptor EP3 (23, 24). Sin embargo, no existe evidencia que las prostaglandinas E1, de las cuales el misoprostol es un análogo, actué en forma diferente a la prostaglandina E2 (23, 25). De hecho, se ha demostrado que la forma activa del misoprostol, el ácido misoprostólico, se une al receptor EP3 (26).

Una de las fortalezas de la investigación aunque no se contó con un grupo de pacientes tratadas con placebo, es la ausencia de diferencias estadísticamente significativas de las características generales de ambos grupos. Esta evidencia es importante para decidir que el uso de misoprostol sublingual a dosis de 600 mcg puede tener beneficios similares cuando no se puede utilizar la oxitocina intramuscular.

Esta investigación tiene la limitación que no pudo realizarse en forma de doble ciego debido a que no se puede ocultar a los médicos tratantes y a las pacientes el uso de cualquiera de los fármacos. La mayoría de los estudios con misoprostol cuando se comparan con otros fármacos parenterales tienen este mismo problema. Otra limitación del estudio es la estimación de la pérdida sanguínea, ya que se ha descrito que esta puede ser difícil e imprecisa. En varios estudios clínicos la estimación del sangrado por parte del personal que atiende el parto puede subestimar la cantidad de sangre perdida hasta en un 30% (27). También existe la posibilidad de sesgo entre los profesionales que realizaron el estudio, quienes podrían haber prestado mayor atención al grupo de pacientes tratadas con misoprostol, pero esta no parece ser la razón de las diferencias entre los dos grupos. Otros componentes del tratamiento activo (masaje uterino, tracción del cordón y pinzamiento temprano) fueron realizados de forma rutinaria en ambos grupos de estudio. Otro problema de la investigación es la incomodidad para las pacientes de

tener 3 tabletas bajo la lengua hasta esperar su disolución.

Se concluye que los resultados de esta investigación demuestran que el misoprostol sublingual disminuye la pérdida sanguínea durante la tercera etapa del parto cuando se usa como agente farmacológico para el manejo activo del alumbramiento. Sin embargo, los efectos adversos que

producen son más frecuentes comparados con la oxitocina.

### Conflictos de interés

Los autores declaran no tener ningún conflicto.

### Referencias

1. Quibel T, Ghout I, Goffinet F, Salomon LJ, Fort J, Javoise S, Bussieres L, Aegerter P, Rozenberg P; Groupe de Recherche en Obstétrique et Gynécologie (GROG). Active Management of the Third Stage of Labor With a Combination of Oxytocin and Misoprostol to Prevent Postpartum Hemorrhage: A Randomized Controlled Trial. *Obstet Gynecol.* 2016; 128: 805-11. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
2. Prata N, Weidert K. Efficacy of misoprostol for the treatment of postpartum hemorrhage: current knowledge and implications for health care planning. *Int J Womens Health.* 2016; 8: 341-9. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
3. Calışkan E, Meydanlı MM, Dilbaz B, Aykan B, Sönmezer M, Haberal A. Is rectal misoprostol really effective in the treatment of third stage of labor? A randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol.* 2002; 187: 1038-45. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)].
4. Vaid A, Dadhwal V, Mittal S, Deka D, Misra R, Sharma JB, Vimla N. A randomized controlled trial of prophylactic sublingual misoprostol versus intramuscular methyl-ergometrine versus intramuscular 15-methyl PGF<sub>2</sub>alpha in active management of third stage of labor. *Arch Gynecol Obstet.* 2009; 280: 893-7. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
5. Tunçalp Ö, Hofmeyr GJ, Gülmezoglu AM. Prostaglandins for preventing postpartum haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012; CD000494. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
6. Hofmeyr GJ, Nikodem VC, de Jager M, Gelbart BR. A randomised placebo controlled trial of oral misoprostol in the third stage of labour. *Br J Obstet Gynaecol.* 1998; 105: 971-5. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
7. Tang OS, Schweer H, Lee SW, Ho PC. Pharmacokinetics of repeated doses of misoprostol. *Hum Reprod.* 2009; 24: 1862-9. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
8. Kaiser J, Royer PA. Profound Hyperthermia After Postpartum Rectal Misoprostol Administration. *Obstet Gynecol.* 2016; 127: 1067-9. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
9. Aziz S, Kazi S, Haq G, Soomro N. Oral misoprostol versus oxytocin in the management of third stage of labour. *J Pak Med Assoc.* 2014; 64: 428-32. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
10. Shetty A, Danielian P, Templeton A. Sublingual misoprostol for the induction of labor at term. *Am J Obstet Gynecol.* 2002; 186: 72-6. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
11. Shetty A, Mackie L, Danielian P, Rice P, Templeton A. Sublingual compared with oral misoprostol in term labour induction: a randomised controlled trial. *BJOG.* 2002; 109: 645-50. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
12. El Sokkary HH. Comparison Between Sublingual and Vaginal Administration of Misoprostol in Management of Missed Abortion. *J Obstet Gynaecol India.* 2016; 66: 24-9. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
13. Mcgee TM, Diplock H, Lucewicz A. Sublingual misoprostol for management of empty sac or missed miscarriage: The first two years' experience at a metropolitan Australian hospital. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2016; 56: 414-9. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
14. Singh G, Radhakrishnan G, Guleria K. Comparison of sublingual misoprostol, intravenous oxytocin, and intravenous methylergometrine in active management of the third stage of labor. *Int J Gynaecol Obstet.* 2009; 107: 130-4. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
15. Atukunda EC, Siedner MJ, Obua C, Mugenyi GR, Twagirumukiza M, Agaba AG. Sublingual misoprostol versus intramuscular oxytocin for prevention of postpartum hemorrhage in Uganda: a double-blind randomized non-inferiority trial. *PLoS Med.* 2014; 11: e1001752. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
16. Tewatia R, Rani S, Srivastav U, Makhija B. Sublingual misoprostol versus intravenous oxytocin in prevention of post-partum hemorrhage. *Arch Gynecol Obstet.* 2014; 289: 739-42. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
17. Chaudhuri P, Biswas J, Mandal A. Sublingual misoprostol versus intramuscular oxytocin for prevention of postpartum hemorrhage in low-risk women. *Int J Gynaecol Obstet.* 2012; 116: 138-42. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
18. Bellad MB, Tara D, Ganachari MS, Mallapur MD, Goudar SS, Kodkany BS, Sloan NL, Derman R. Prevention of postpartum haemorrhage with sublingual misoprostol or oxytocin: a double-blind randomised controlled trial. *BJOG.* 2012; 119: 975-82. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
19. Lam H, Tang OS, Lee CP, Ho PC. A pilot-randomized comparison of sublingual misoprostol with syntometrine on the blood loss in third stage of labor. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2004; 83: 647-50. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
20. Gülmezoglu AM, Villar J, Ngoc NT, Piaggio G, Carroli G, Adetoro L, Abdel-Aleem H, Cheng L, Hofmeyr G, Lumbiganon P, Unger C, Prendiville W, Pinol A, Elbourne D, El-Refaey H, Schulz K; WHO Collaborative Group To Evaluate Misoprostol in the Management of the Third Stage of Labour. WHO multicentre randomised trial of misoprostol in the management of the third stage of labour. *Lancet.* 2001; 358: 689-95. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
21. Patted SS, Goudar SS, Naik VA, Bellad MB, Edlavitch SA, Kodkany BS, Patel A, Chakraborty H, Derman RJ, Geller SE. Side effects of oral misoprostol for the prevention of postpartum hemorrhage: results of a community-based randomised controlled trial in rural India. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2009; 22: 24-8. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
22. León W, Durocher J, Barrera G, Pinto E, Winikoff B. Dose and side effects of sublingual misoprostol for treatment of postpartum hemorrhage: what difference do they make? *BMC Pregnancy Childbirth.* 2012; 12: 65. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
23. Walter EJ, Hanna-Jumma S, Carraretto M, Forni L. The pathophysiological basis and

- consequences of fever. Crit Care. 2016; 20: 200. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
24. Furuyashiki T, Narumiya S. Roles of prostaglandin E receptors in stress responses. Curr Opin Pharmacol. 2009; 9: 31-8. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
25. Ootsuka Y, Blessing WW, Steiner AA, Romanovsky AA. Fever response to intravenous prostaglandin E2 is mediated by the brain but does not require afferent vagal signaling. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 2008; 294: R1294-303. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
26. Vidaeff AC, Ramin SM. Potential biochemical events associated with initiation of labor. Curr Med Chem. 2008; 15: 614-9. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Prasertcharoensuk W, Swadpanich U, Lumbiganon P. Accuracy of the blood loss estimation in the third stage of labor. Int J Gynaecol Obstet. 2000; 71: 69-70. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

**Como citar este artículo:** Rondón - Tapia M, Reyna -Villasmil E, Pérez-Rumbo A, Mejia-Montilla J, Reyna-Villasmil N, Torres-Cepeda D. Misoprostol sublingual u oxitocina intramuscular en el manejo activo de la tercera etapa del parto. *Avan Biomed* 2017; 6: 188-96.



Avances en Biomedicina se distribuye bajo la Licencia Creative Commons Atribución -No Comercial -Compartir Igual 3.0 Venezuela, por lo que el envío y la publicación de artículos a la revista son completamente gratuitos.

## Actividad antifúngica *in vitro* de extractos de *Hura crepitans* L. (Euphorbiaceae) frente a *Candida albicans*

### (*In vitro* antifungal activity of extracts of *Hura crepitans* L. (Euphorbiaceae) against *Candida albicans*)

Mariangel Azuaje<sup>1</sup>, Silvana Villarreal<sup>1</sup>✉, Luis Rojas-Fermín<sup>1</sup>, Clara Díaz<sup>2</sup>, Judith Velasco<sup>2</sup>, Oduar Salazar<sup>2</sup>, María Rodríguez<sup>3</sup>.

<sup>1</sup> Instituto de Investigaciones, Facultad de Farmacia y Bioanálisis. Universidad de Los Andes. Mérida-Venezuela.

<sup>2</sup> Departamento de Microbiología y Parasitología. Facultad de Farmacia y Bioanálisis. Universidad de Los Andes. Mérida-Venezuela. <sup>3</sup> Departamento de Farmacognosia y Medicamentos Orgánicos. Facultad de Farmacia y Bioanálisis. Universidad de Los Andes. Mérida-Venezuela.

Recibido: 15 de Mayo de 2017.

Aceptado: 21 de Noviembre de 2017.

Publicado online: 23 de Enero de 2017.

[ARTÍCULO ORIGINAL]

PII: S2477-9369(16)06026-O

#### Resumen (español)

En la presente investigación se evaluó la actividad antifúngica *in vitro* de los extractos hexanoico, etanólico y acetónico obtenidos de las hojas de *Hura crepitans* L., por el método de difusión en agar con discos frente a *C. albicans* B-385. Solo el extracto etanólico inhibió el desarrollo de *C. albicans* con una concentración inhibitoria mínima (CIM) de <20 mg/μl. El estudio fitoquímico del extracto etanólico reveló compuestos como saponinas y esteroides, característicos de esta especie. Estos resultados contribuyen al estudio de las actividades biológicas de *H. crepitans* ya que es la primera vez que se reporta la actividad antifúngica del extracto etanólico obtenido de las hojas.

#### Palabras clave (español)

Actividad antifúngica, metabolitos secundarios, *Hura crepitans*, *Candida albicans*.

#### Abstract (english)

An evaluation of *in vitro* antifungal activity in hexanoic, ethanolic and acetonc plant extracts from *Hura crepitans* L., leaves was made. The study was developed on agar disc diffusion method against *C. albicans* B-385. Only ethanolic extract was found to inhibit the development of *C. albicans* with minimal inhibitory concentration (MIC) <20 mg/μl. Phytochemical screening on ethanolic extract showed saponin and steroidal compounds, which are commonly present in this species. These results could contribute to further biological research on *H. crepitans*, since a first antifungal activity of ethanoic plant extract has been reported in this study.

**Keywords (english)**

*Antifungal activity, secondary metabolites, Hura crepitans, Candida albicans.*

**Introducción**

*Candida albicans* es el patógeno oportunista aislado con mayor frecuencia en el sector hospitalario, responsable de un 60% de los cuadros de candidiasis. Se considera un patógeno oportunista ya que forma parte de la flora habitual de los individuos (1). Debido al aumento en la población de riesgo y el uso indiscriminado de antifúngicos, se ha observado un incremento en la resistencia de las especies de *Candida* a la familia de los azoles, compuestos que inhiben la enzima 14 $\alpha$ -lanosterol-desmetilasa, afectando la biosíntesis de ergosterol, un importante componente de la membrana plasmática fúngica (2), ocasionando falla terapéutica. En tal sentido, las plantas medicinales proporcionan estructuras simples o complejas con actividad biológica de gran interés terapéutico, representando una fuente importante de principios activos frente a microorganismos patógenos para el hombre (3).

Estudios etnobotánicos revelan que en la medicina tradicional se hace uso de plantas de la familia Euphorbiaceae con fines terapéuticos (4, 5). Por su parte, la especie *Hura crepitans* L., (Euphorbiaceae) descrita por Carlos Linneo, es conocida como jabillo, un árbol de gran tamaño con tronco espinoso y un látex venenoso, usado como árbol ornamental y de sombra (6); se le han descrito diversas aplicaciones terapéuticas a las hojas, corteza del tallo, las raíces y las semillas, tales como purgante, astringente y emolientes, usos dermatológicos, fungicida, antimicrobiano (7-9), para el tratamiento de la hipertensión (10).

Con el objeto de contribuir con el estudio de la actividad biológica de *H. crepitans*, en la presente investigación se evaluó la actividad antifúngica de los extractos de hojas frente a *Candida albicans* por el método de difusión en agar con discos..

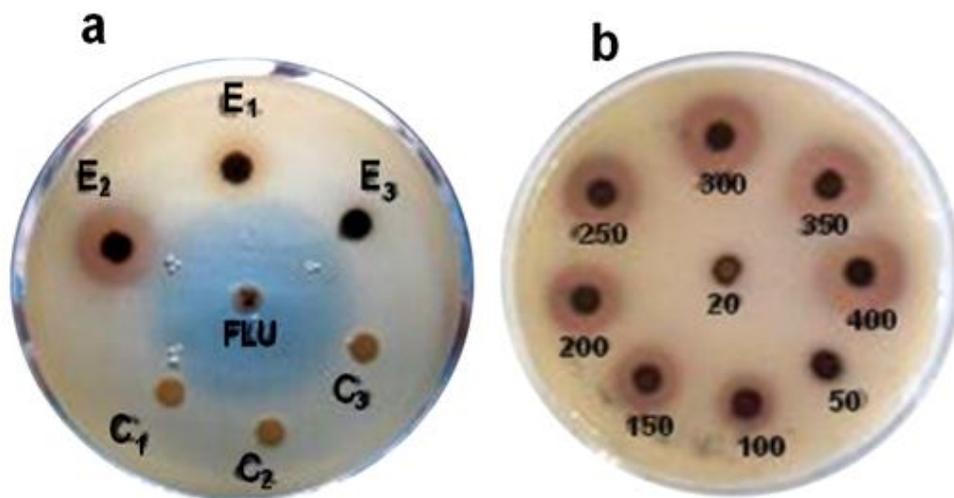
**Materiales y métodos**

**Material Vegetal:** La especie *H. crepitans* L. (1 kg de hojas), fue recolectada en el Jardín de Plantas Medicinales de la Facultad de Farmacia y Bioanálisis

“Dr. Luis Ruiz Terán”, Universidad de Los Andes, Mérida – Venezuela. Fecha de recolección: 27 de Junio 2016. La identificación botánica la realizó la Ing. Forestal María Rodríguez y una ficha de la muestra (código N° 01. M.Azuaje) se depositó en el herbario MERF de la Facultad de Farmacia y Bioanálisis, Universidad de Los Andes.

**Obtención de los Extractos:** Las hojas de *H. crepitans* L. se secaron a temperatura ambiente en la sombra durante una semana. Posteriormente se procedió a triturarlo con un molino eléctrico y se colocó a macerar con solventes de polaridad diferente: hexano, etanol y acetona, en periodos de tiempo distintos, de forma continua para obtener el mayor número de metabolitos secundarios de acuerdo con la solubilidad en los solventes empleados. Los extractos se colocaron en frascos estériles y se llevaron a la estufa hasta su completa secado. Obteniéndose 3 muestras: E<sub>1</sub>: Hexano, E<sub>2</sub>: Etanol y E<sub>3</sub>: Acetona.

**Evaluación de la Actividad Antifúngica:** La actividad antifúngica se determinó por el método de difusión en agar con discos descrita por Contreras-Moreno y col., 2016 (11) con las siguientes modificaciones: la cepa *C. albicans* B-385 se cultivó en agar Sabouraud dextrosa con cloranfenicol a 37°C durante 18 horas previo al ensayo. El inóculo fúngico se ajustó con solución salina fisiológica (0.85%) al patrón de turbidez de McFarland N° 1 (3x10<sup>8</sup> UFC/mL), 1 mL de esta suspensión se incorporó a 20 mL de agar Müller-Hinton (MH), suplementado con glucosa (2%p/v) y azul de metileno (0,5  $\mu$ g/mL). Una vez solidificado el medio MH, se colocó sobre la superficie un disco de papel de filtro (6 mm diámetro y 2 mm de espesor) previamente impregnado con 20  $\mu$ l del extracto y esterilizado con luz ultravioleta durante la noche, además un disco como control negativo con el solvente utilizado en cada caso (hexano, etanol y acetona) y un disco de Fluconazol® (control positivo). El medio de cultivo inoculado se preincubó durante 18 horas a 4°C y luego se incubó a 37°C (12). La lectura de los halos de inhibición se realizó a las 24 y 48 horas y la zona de inhibición alrededor del disco se expresó en mm (Tabla 1).



**Figura 1.** Actividad antifúngica de los extractos obtenidos de las hojas de *Hura crepitans* L. frente a *C. albicans* B-385. 1a. Extractos ensayados: E<sub>1</sub>: Extracto Hexanoico, E<sub>2</sub>: Extracto Etanólico, E<sub>3</sub>: Extracto Acetónico. FLU: Fluconazol®. C<sub>1</sub>: Hexano, C<sub>2</sub>: Etanol, C<sub>3</sub>: Acetona. 1b. Concentración inhibitoria mínima (CIM) del extracto etanólico obtenido de las hojas de *Hura crepitans* L., frente a *Candida albicans* B-385. Rango de concentración 20-400 mg/μl.

La concentración inhibitoria mínima (CIM) se determinó con el extracto que inhibió el desarrollo de la levadura, se realizaron diluciones con un rango de concentración 20-400 mg/mL en el solvente utilizado en el proceso de preparación del extracto; se impregnaron discos con 20 μl de cada dilución y se realizó el procedimiento anteriormente descrito. La CIM se define como la concentración más baja capaz de inhibir el desarrollo de la levadura (13). Los experimentos se realizaron por duplicado.

**Estudio Fitoquímico del Extracto con Actividad Antifúngica:** La caracterización fitoquímica del extracto que mostró actividad antifúngica se realizó mediante las técnicas descritas por Hinojosa y col., (14). Entre los metabolitos secundarios buscados se tienen: Alcaloides, triterpenos, esteroides, flavonoides y saponinas. Para la identificación cualitativa se realizó una cromatografía de capa fina, para la fase móvil: se agregó a la cámara hexano: Acetato de etilo (7:3), se tapó la cámara para evitar la evaporación, posteriormente, se sembró de 5 a 10 veces el extracto secándose a la vez. Al secarse se agregó la vainilla revelador universal mostrando múltiples manchas.

Se procedió a realizar la siguiente extracción: Se pesaron 10 g de hojas pulverizada y se agregaron 20 mL de la mezcla agua-etanol (1:10) y 20 mL de éter de petróleo en un matraz tapado y aislado de la luz. Luego, fue colocado en un agitador a 150 rpm durante 1 h. Transcurrido ese tiempo, el sobrenadante se colocó en un embudo de separación para obtener dos fases: etanol-agua y oleosa (etérea), para la

identificación de: a) Flavonoides (prueba Shinoda y por cromatografía de capa fina, se procedió a identificar la presencia de los flavonoides quercetina y rutina usando como patrones: Quercetina 2mg/mL MeOH y Rutina 2mg/mL MeOH, mediante el revelador NEU (2-aminoetil-difenilborato) (15). b) Saponinas (se utilizó el ensayo de espuma). c) Alcaloides (pruebas de Dragendorff, Wagner y Mayer). d) Triterpenos y esteroides (se utilizó la prueba de Lieberman-Buchard).

## Resultados

En la figura 1 y tabla 1 se describen los resultados obtenidos de la evaluación antifúngica de los extractos de *H. crepitans* L. frente a *C. albicans* B-385. Sólo el extracto etanólico inhibió el desarrollo de la levadura a una concentración de 529 mg/μl y un halo de inhibición de 14 mm de diámetro, con una CIM de <20 mg/μl. Los ensayos de caracterización cualitativa realizados al extracto etanólico de las hojas de *H. crepitans* L., indican la presencia de saponinas y esteroides (Tabla 2).

## Discusión

Los resultados obtenidos en la evaluación de la actividad antifúngica de los extractos obtenidos de las hojas de *H. crepitans* L., se correlacionan con el estudio realizado por Oloyede y Olatinwo 2014 (16) en Nigeria, quienes evaluaron la actividad antimicrobiana

**Tabla 1.** Actividad antifúngica de los extractos de *Hura crepitans* L. frente a *C. albicans* B-385.

Extracto	Zona de Inhibición (mm)*	CIM mg/μl
E1	NA	NP
E2	14*	<20
E3	NA	NP
FLU	38*	NP

E<sub>1</sub>: Extracto Hexanólico (527 mg/mL), E<sub>2</sub>: Extracto Etanólico (529 mg/mL), E<sub>3</sub>: Extracto Acetónico (526 mg/mL). FLU: Fluconazol® (25 mg), control positivo. NA: No activo. NP: No probado. \*Zona de inhibición en mm, diámetro del disco 6 mm, media tomada de dos ensayos consecutivos. CIM: Concentración Inhibitoria Mínima, rango de concentración 20-400 mg/μl.

de extractos de hexano, butanol y acetato de etilo de la corteza del tallo de dicha especie, con inhibición del desarrollo de *C. albicans* a concentraciones de 6,25 a 200 mg/mL, siendo la fracción de acetato de etilo la más activa.

Solo el extracto etanólico mostró actividad antifúngica, al respecto, Rojas y col., (17) señalan que los solventes juegan un papel significativo en la efectividad de los extractos de las plantas como agentes antimicrobianos. Es importante destacar que este es el primer estudio *in vitro* de la actividad antifúngica del extracto etanólico de las hojas de *Hura crepitans* L.

Por otra parte, especies pertenecientes a la familia botánica Euphorbiaceae han presentado la inhibición de cepas de *C. albicans* y *Cryptococcus neoformans*, como es el caso del extracto etanólico de *Euphorbia lancifolia* (18). La especie *Cnidioscolus aconitifolius* ha mostrado la presencia de taninos, saponinas, alcaloides y flavonoides, metabolitos relacionados con actividad antimicrobiana (19).

Dentro de los hongos, *Candida* es uno de los patógenos oportunistas más comunes y en especial por la presentación de cuadros invasivos en pacientes inmunocomprometidos. Al respecto, *Candida albicans* es la especie más patógena y su virulencia se debe a un conjunto de atributos relacionados con su habilidad para evadir a los mecanismos de defensa del hospedador, de resistir al tratamiento antifúngico, o de lesionar las células y tejidos que invade (20). Como resultado, la terapia antifúngica está jugando un papel muy importante en el cuidado de la salud, y el tamizaje de plantas tradicionales en busca de nuevos antifúngicos es ahora más frecuente (21).

**Tabla 2.** Tamizaje fitoquímico del extracto etanólico de las hojas de *Hura crepitans* L.

Fitocompuesto	Ensayo	Extracto Etanólico
	Dragendorff	(-)
Alcaloides	Wagner	(-)
	Mayer	(-)
Saponinas	Ensayo de Espuma	(+)
Flavonoides	Shinoda	(-)
Triterpenos	Lieberman-Buchard	(-)
Esteroides	Lieberman-Buchard	(+)

(-): Ausente, (+): presente.

Respecto al estudio fitoquímico de la especie en estudio, se ha reportado entre los metabolitos secundarios presentes en extractos metanólicos de las hojas y corteza del tallo de *H. crepitans*, se encuentran: alcaloides, esteroides y compuestos fenólicos. Los flavonoides, glucósidos cardíacos y taninos aunque presentes en la corteza eran sin embargo ausente en las hojas, pero saponinas y carbohidratos si fueron detectados (16).

La distribución de los compuestos antifúngicos puede ser definida ya sea en base a su distribución taxonómica o su clase química. Los antifúngicos naturales pertenecen a todas las clases mayores de metabolitos secundarios como compuestos fenólicos, alcaloides, terpenoides, saponinas, flavonoides, proteínas, y péptidos, entre otros (22).

Finalmente, se ha reportado otros usos a la especie *Hura crepitans* L., como insecticida natural en áreas tropicales. Los insecticidas vegetales han vuelto a ser considerados como una opción válida para la eliminación de insectos por ser muchas las ventajas que ofrecen, especialmente desde el punto de vista ecológico (23). Asimismo, el extracto hexanoico posee actividad antiviral contra BHV-1 (24) y actividad antibacteriana contra *Staphylococcus aureus* (21).

La actividad antifúngica exhibida por el extracto etanólico de las hojas contra *C. albicans*, apoyará futuras investigaciones orientadas a aislar y caracterizar el o los componentes responsable(s) de dicha actividad.

#### Conflictos de interés

Los autores declaran no tener ningún conflicto.

## Referencias

- Net A, Quintana E. Infecciones en el paciente crítico. 1ra ed. Barcelona: Springer-Verlag Ibérica; 1997.
- Fuentes M, Hermosilla G, Alburquenque C, Falconer M, Amaro J, Tapia C. Caracterización de los mecanismos de resistencia a azoles en aislados clínicos chilenos de *Candida albicans*. Rev. Chilena Infectol. 2014; 31: 511-517. [\[PubMed\]](#) [\[GoogleScholar\]](#)
- Fachín-Espinar M, López-Del Águila P, Arzubialdes K, Gutiérrez W, Alva A. Actividad antifúngica del extracto de *Brosimum rubescens* (Palisangre). Ciencia Amazónica. 2012; 2: 100-107. [\[GoogleScholar\]](#)
- Mwine J, Van Damme P. Why do Euphorbiaceae tick as medicinal plants? A review of Euphorbiaceae family and its medicinal features. J. Med Plants Res. 2011; 5: 652-662. [\[GoogleScholar\]](#)
- Oryema C, Bukunya-Ziraba R, Omagor N, Opio A. Medicinal plants of Erute country, Lira district, Uganda with particular reference to their conservation. Afr J Ecol. 2010; 48: 285-298. [\[GoogleScholar\]](#)
- Hoyos J. Los Arboles de Caracas. Caracas: Sociedad de Ciencias Naturales La Salle; 1979.
- Poswal MA, Akpan TA. Current trends in the use of traditional and organic methods for the control of crop pests and diseases in Nigeria. Trop. Pest Managem. 1991; 37: 329-333. [\[GoogleScholar\]](#)
- David OM, Ojo OO, Olumekun VO, Famurewa O. Antimicrobial activities of essential oils from *Hura crepitans* (L.), *Monodora myristica* (Gaertn Dunal) and *Xylopiya aethiopica* (Dunal A. Rich) seeds. Br J Appl Sci Technol. 2014; 4: 3332-3341. [\[GoogleScholar\]](#)
- Adedire CO, Ajayi OE. Potential of sandhox, *Hura crepitans* seed oil for protection of cowpea seeds from *Callosobruchus Maculatus* Fabricius (Coleoptera: Bruchidae) Infestation. J Plant Dis Protect. 2003; 110: 602-610. [\[GoogleScholar\]](#)
- Adindu EA, Elekwa I, Okereke S, Ogwo J. Comparative antihypertensive properties of aqueous extracts of leaves, stem bark and roots of *Hura crepitans* (L) in adrenaline induced hypertensive albino rats. Inter J Tech Res App. 2016; 4: 185-193. [\[GoogleScholar\]](#)
- Contreras-Moreno B, Velasco J, Rojas J, Méndez L, Celis M. Antimicrobial activity of essential oil of *Pimenta racemosa* var. *racemosa* (Myrtaceae) leaves. J Pharm Pharmacog Res. 2016; 4: 224-230. [\[GoogleScholar\]](#)
- Velasco J, Contreras E, Buitrago D, Velasco E. Efecto antibacteriano de *Virolo sebifera* sobre *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina. Ciencia. 2005; 13: 411-415. [\[GoogleScholar\]](#)
- Patel JB. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty-Fourth Informational Supplement. Wayne: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2014. [\[GoogleScholar\]](#)
- Hinojosa DJ, Gutiérrez LM, Siller LF, Rodríguez SA, Morales J, Guerrero MP, Del Toro SC. Screening fitoquímico y capacidad antiinflamatoria de hojas de *Tithonia tubaeformis*. Biotecnia. 2013; XV: 53-60. [\[GoogleScholar\]](#)
- Wollenweber E, Valant-Vetschera KM, Ivancheva S, Kuzmanov B. Flavonoid aglycones from the leaf surfaces of some *Achillea* species. Phytochemistry. 1987; 26: 181-182. [\[GoogleScholar\]](#)
- Oloyede GK, Olatinwo MB. Phytochemical investigation, toxicity and antimicrobial screening of essential oil and extracts from leaves and stem bark of *Hura crepitans* (Euphorbiaceae). Academia Arena. 2014; 6: 7-15. [\[GoogleScholar\]](#)
- Rojas R, Bustamante B, Bauer J, Fernández I, Alban J, Lock O. Antimicrobial activity of selected Peruvian medicinal plants. J Ethnopharm. 2003; 88: 199-204. [\[PubMed\]](#) [\[GoogleScholar\]](#)
- Gupta M. 270 Plantas Medicinales Ibero americanas. 1ra ed. Santafé de Bogotá: Programa Iberoamericano de Ciencia y Tecnología para el Desarrollo; 1995. [\[GoogleScholar\]](#)
- Oyagbemi A, Odetola A, Azeez O. Phytochemical investigation and proximate analysis on the leaves of *Cnidioscolus aconitifolius*. J Medicinal Food. 2011; 14: 322-324. [\[PubMed\]](#) [\[GoogleScholar\]](#)
- Zuluaga A, De Bedout C, Agudelo C, Hurtado H, Arango M, Restrepo A, González A. Sensibilidad a fluconazol y voriconazol de especies de *Candida* aisladas de pacientes provenientes de unidades de cuidados intensivos en Medellín, Colombia (2001–2007). Rev Iberoam Micología. 2010; 27: 125–129. [\[PubMed\]](#) [\[GoogleScholar\]](#)
- Yoc CA, Soto LE, Gutiérrez MJ, Arriola NM. Estudios de actividad biocida, citotóxica y genotóxica de tres plantas medicinales de la familia Euphorbiaceae: *Euphorbia lancifolia*, *Cnidioscolus aconitifolius* var. *mansa* y *Cnidioscolus aconitifolius* var. *Estrella* [Tesis de Licenciatura]. Guatemala: Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia Universidad de San Carlos de Guatemala; 2012. [\[GoogleScholar\]](#)
- Ruiz J. Actividad antifúngica *in vitro* y concentración mínima inhibitoria mediante microdilución de ocho plantas medicinales [Tesis de Maestría]. Lima: Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad Nacional Mayor de San Marcos; 2013 [\[GoogleScholar\]](#)
- Cázares HJ. Actividad en *Drosophila melanogaster* y *Sitophilus zeamais* de aceites esenciales de plantas usadas para combatir insectos en Hidalgo [Tesis de Licenciatura]. Pachuca: Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo; 2006. [\[GoogleScholar\]](#)
- Taborda N, Acevedo L, Patiño C, Forero J, López A. Actividad antiviral *in vitro* de extractos de *Hura crepitans* y *Codiaeum variegatum* en la replicación de herpes virus bovino tipo-1 y virus de estomatitis vesicular. Rev Colombiana Ciencias Pecuarias. 2007; 20: 241-49. [\[GoogleScholar\]](#)

**Como citar este artículo:** Azuaje M, Villarreal S, Rojas-Fermín L, Díaz C, Velasco J, Salazar O, Rodríguez M. Actividad antifúngica *in vitro* de extractos de *Hura crepitans* L. (Euphorbiaceae) frente a *Candida albicans*. *Avan Biomed* 2017; 6: 197-202.



Avances en Biomedicina se distribuye bajo la Licencia Creative Commons Atribución -No Comercial -Compartir Igual 3.0 Venezuela, por lo que el envío y la publicación de artículos a la revista son completamente gratuitos.

## Patógenos emergentes multirresistentes: complejo *Mycobacterium abscessus* (Multidrug-resistant emerging pathogens: *Mycobacterium abscessus* complex)

Ana Ramírez<sup>1</sup>✉, María Araque<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Universidad de Los Andes, Facultad de Farmacia y Bioanálisis, Departamento de Microbiología y Parasitología, Laboratorio de Microbiología Molecular, Mérida-5101, Venezuela

Recibido: 28 de Febrero de 2017.

Aceptado: 2 de Mayo de 2017.

Publicado online: 10 de Junio de 2017

[ARTÍCULO DE REVISIÓN]

PII: S2477-9369(17)06027-R

### Resumen (español)

El complejo *Mycobacterium abscessus* está conformado por las micobacterias de crecimiento rápido (MCR) más patógenas y resistentes a los agentes antimicrobianos. Estas son aisladas frecuentemente en muestras clínicas principalmente en infecciones de piel y tejidos blandos asociadas con procedimientos quirúrgicos y cosméticos, así como en pacientes con fibrosis quística o enfermedad pulmonar crónica. A pesar que se desconoce la verdadera prevalencia e incidencia de las infecciones causadas por MCR, en las últimas 3 décadas se ha registrado un incremento importante de las infecciones producidas por el complejo *M. abscessus*, tanto localizadas como diseminadas, además de ocasionar brotes intrahospitalarios por contaminación de equipos médicos. El grupo *M. abscessus*, está dotado de factores de virulencia (micobacteriales y no micobacteriales) que facilitan el reconocimiento por diversos receptores en macrófagos y células dendríticas e interfieren con los mecanismos microbiocidas naturales del hospedero. En este artículo comentamos aspectos relevantes sobre las infecciones por especies del complejo *M. abscessus*, incluyendo su biología, epidemiología, tratamiento e importancia de la resistencia antimicrobiana de este grupo de microorganismos.

### Palabras clave (español)

*Mycobacterium abscessus*, factores de virulencia, epidemiología, enfermedad pulmonar, infecciones de piel y tejido blando, mecanismos de resistencia

### Abstract (english)

The *Mycobacterium abscessus* complex comprehends the most pathogenic and antimicrobial-resistant species of rapidly-growing mycobacteria (RGM). These are frequently isolated in clinical specimens, mainly in skin and soft tissue infections associated with surgical and cosmetic procedures, as well as in patients with cystic fibrosis or chronic lung disease. Although the true prevalence and incidence of RGM infections is unknown, in the last 3 decades there has been a significant increase of localized and disseminated infections caused by the *M. abscessus* complex, as well as outbreaks of intrahospital infections by contamination of medical equipment. The *M. abscessus* complex is endowed with virulence factors (mycobacterial and non-mycobacterial) that facilitate the recognition by diverse receptors in macrophages and dendritic cells and interfere with the natural microbiocidal mechanisms of the host. In this article, we discuss relevant aspects of *M. abscessus* species infections, including their biology, epidemiology, treatment and importance of the antimicrobial resistance of this group of microorganisms.

### Keywords (english)

*Mycobacterium abscessus*, virulence factors, epidemiology, lung disease, skin and soft tissue infections, resistance mechanisms

## Introducción

El complejo *Mycobacterium abscessus* incluye especies patógenas emergentes que pertenecen al grupo de las micobacterias no tuberculosas (MNT) de crecimiento rápido (MCR), denominación que está relacionada con el tiempo de aparición de colonias visibles en menos de 7 días en cultivos sólidos primarios (1). En su mayoría estos microorganismos son considerados saprófitos y pueden encontrarse en el suelo, agua, fango, materia orgánica, depósito de alimentos para animales, sedimentos, vegetales, entre otros, por lo cual el medio ambiente constituye la fuente principal de infección para el hombre. La importancia del estudio de estos microorganismos reside en la capacidad que tienen de sobrevivir en ausencia de nutrientes, crecer en un margen amplio de temperaturas, formar biopelículas y resistir a la acción de los desinfectantes clorados y al glutaraldehído (1,2). Además, este grupo bacteriano se caracteriza por ser intrínsecamente resistentes a los antibióticos antituberculosos clásicos y a muchos otros agentes antimicrobianos, de manera que son limitadas las opciones terapéuticas disponibles para el tratamiento de las infecciones causadas por los miembros de este complejo (1,3).

En las últimas décadas la incidencia de las infecciones de piel y tejido blando, así como las enfermedades pulmonares producidas por el complejo *M. abscessus* se ha incrementado significativamente en todo el mundo (1,3). En Venezuela, se han registrado infecciones de piel y tejidos blandos asociadas con procesos cosméticos causadas por estos microorganismos (4-6). Con base en lo anteriormente descrito, en esta revisión comentamos aspectos relevantes sobre las infecciones por especies del complejo *M. abscessus*, incluyendo su biología, epidemiología, tratamiento e importancia de la resistencia antimicrobiana de este grupo de microorganismos. Lo concerniente al aspecto de cultivo e identificación microbiológica fue desarrollado en un artículo de revisión publicado recientemente (7).

La revisión bibliográfica que se muestra en este trabajo se realizó mediante una búsqueda en

PubMed, utilizando los términos claves: “rapidly growing mycobacteria”, “*Mycobacterium abscessus* complex”, “Pulmonary disease”, “skin and soft tissue infections”. Solo se seleccionaron artículos en inglés y español publicados entre enero de 2005 y julio de 2016.

## Taxonomía y aspectos microbiológicos

De acuerdo a la clasificación de Ruyon, inicialmente *M. abscessus* fue ubicado en el grupo IV de las micobacterias no pigmentadas de crecimiento rápido. Posteriormente, este microorganismo fue incluido como una subespecie de *Mycobacterium chelonae* y luego agrupado dentro del complejo *Mycobacterium fortuitum*, pero mediante estudios de hibridación ADN-ADN, *M. abscessus* es separado taxonómicamente de este grupo (8-10).

En el año 2006, se describen nuevas especies estrechamente relacionadas con *M. abscessus*, indistinguibles fenotípicamente y causantes de un espectro similar de infecciones en humanos, denominadas *Mycobacterium massiliense* y *Mycobacterium bolletii* (11). Posteriormente, estas especies fueron agrupadas en una sola subespecie, llamada *M. abscessus* subsp. *bolletii* (12). Sin embargo, el análisis comparativo del genoma de las especies del complejo *M. abscessus* permitió proponer nuevamente la clasificación en genomoespecies: *M. abscessus*, *M. bolletii* y *M. massiliense* (13,14).

Algunos investigadores señalan que las distancias genómicas encontradas entre estas micobacterias no son suficientes para justificar la distinción en especie, pero sí cumplen con los criterios para diferenciarlas en subespecies: *M. abscessus* subsp. *abscessus*, *M. abscessus* subsp. *bolletii* y *M. abscessus* subsp. *massiliense* (15,16). En la figura 1 se resume los cambios taxonómicos del complejo *M. abscessus*. A pesar de que el grupo *M. abscessus* sigue siendo objeto de intensa investigación y en algunos aspectos taxonómicos, aún no se ha logrado un consenso definitivo, en esta revisión utilizaremos la clasificación en genomoespecies.



### Vías de transmisión

Las especies del complejo *M. abscessus* se transmiten por contacto directo entre una herida (o catéter u otra superficie expuesta) y el medio ambiente (agua, suelo, etc.) o por equipos contaminados (instrumentos quirúrgicos, agujas, etc.) (30,31). Las infecciones cutáneas causadas por *M. abscessus* generalmente se deben a una inoculación directa de la micobacteria a través de inyecciones, heridas traumáticas, procedimientos quirúrgicos no estériles, implantes, hemodiálisis y tatuajes, además de la aplicación de técnicas de medicina complementaria y alternativa, como la acupuntura,

entre otras. También se han reportado casos de furunculosis en miembros inferiores relacionados con procedimientos cosméticos en los pies realizados en centros estéticos (1,5,32-36). Por otra parte, se ha descrito la transmisión del complejo *M. abscessus* a través de las vías respiratoria y digestiva, así como la diseminación hematológica a partir de un foco visceral (30,31).

La enfermedad pulmonar causada por las especies del complejo *M. abscessus* está asociada a pacientes con fibrosis quística (FQ), bronquiectasia, enfermedad obstructiva crónica, bronquitis crónica e infecciones postquirúrgicas o traumáticas del tracto respiratorio. Los factores de riesgo potenciales para la colonización/infección con especies del grupo *M.*

Tabla 1. Factores de virulencia de las especies del complejo *M. abscessus*.

Factores de virulencia	Funciones	Referencia
<b>Pared celular</b>	Sus componentes de naturaleza sacarídica son reconocidos por diversos receptores en macrófagos y células dendríticas. Interfieren con los mecanismos microbiocidas y no microbiocidas del macrófago infectado. GPL: 1) capacidad de supervivencia del microorganismo en los macrófagos, 2) estimulación de los receptores TLR2 y 3) inducción de la producción de TNF por los macrófagos	Medjahed <i>et al.</i> (17); Nessar <i>et al.</i> (19); Park <i>et al.</i> (20) Gorocica <i>et al.</i> (22); Hett y Rubin (23)
<b>Familia de proteínas PE y PPE</b>	Estas participan en la variación antigénica y la patogénesis de enfermedades	Ripoll <i>et al.</i> (10)
<b>Proteínas MCE y yrbE</b>	Relacionadas con la entrada de la micobacteria a la célula hospedadora y pueden estar relacionadas con la patogenicidad de estos microorganismos	Ripoll <i>et al.</i> (10); Gey <i>et al.</i> (25); Sundaramurthy y Pieters (26);
<b>Proteína similares a la LpqH</b>	Proteína 19kDa, es un antígeno inmunodominante reconocido por las células T y posiblemente modifican la respuesta del hospedador	Ripoll <i>et al.</i> (10)
<b>Reguladores de factores de virulencia</b>	<i>M. abscessus</i> posee homólogos de los factores sigmas (SigA, SigC, SigD, SigE, SigH), que están relacionados con la capacidad de virulencia de <i>M. tuberculosis</i> .	Ripoll <i>et al.</i> (10)
<b>Fosfolipasa C</b>	Requerida para la supervivencia intracelular. Facilita el escape de la vacuola fagosomal por disrupción de la membrana	Ripoll <i>et al.</i> (10)
<b>Proteínas MgtC</b>	Incrementa la concentración de Mg <sup>2+</sup> intracelular, facilitando la supervivencia del microorganismo en el interior de la célula	Ripoll <i>et al.</i> (10)
<b>MsrA</b>	Protege al microorganismo de daños oxidativos causados por intermediarios del nitrógeno producido por los macrófagos	Ripoll <i>et al.</i> (10)
<b>Captación de hierro</b>	<i>M. abscessus</i> tiene un cluster de cuatro genes que codifican el transportador ABC Fe <sup>3+</sup> , limitando la concentración de hierro en el hospedador	Ripoll <i>et al.</i> (10)

GPL: glicopeptidolípido; TLR2: receptores tipo toll; TNF: factor de necrosis tumoral; PE y PPE: familia de proteínas prolina-ácido glutámico; MCE: del inglés mammalian cell entry. MsrA: Metionina sulfoxido reductasa.

*abscessus* en pacientes con FQ incluyen tratamiento con esteroides, uso de broncoscopios y nebulizadores contaminados (1,2,37,38). Sin embargo, en pacientes con FQ el mecanismo de infección pulmonar es desconocido (30,31).

El hombre no es un reservorio importante de las especies del complejo *M. abscessus*, y hasta ahora la evidencia de la transmisión persona a persona de estos microorganismos es muy limitada (30,39,40). Sin embargo, Bryant *et al.*, (41) al realizar la comparación de las secuencias del genoma completo de especies de *M. massiliense* provenientes de muestras clínicas de adultos con FQ, sugirieron la transmisión de esta micobacteria entre pacientes, a pesar de la aplicación de medidas convencionales para evitar la infección cruzada.

### Importancia clínico-epidemiológica

Durante las últimas tres décadas se ha incrementado la frecuencia de las enfermedades producidas por MNT, incluyendo las producidas por especies del complejo *M. abscessus*, debido a tres factores fundamentales: a) mayor virulencia de las micobacterias; b) incremento de individuos inmunocomprometidos, particularmente pacientes con virus inmunodeficiencia humana/síndrome de inmunodeficiencia humana (VIH/SIDA), pacientes con trasplantes de órganos y uso generalizado de fármacos antineoplásicos en terapias de intervención y tratamiento del cáncer; c) avances en las técnicas o procedimientos para detectar e identificar a estos microorganismos (42,43).

Desde el punto de vista clínico y epidemiológico, las infecciones más importantes producidas por especies del complejo *M. abscessus* son la enfermedad pulmonar y las infecciones de piel y tejidos blandos (1). Sin embargo, estos microorganismos pueden causar endocarditis, otitis media crónica, keratitis, endoftalmitis e infección diseminada en pacientes inmunodeprimidos (1,2).

**Enfermedad pulmonar.** Actualmente se desconoce la verdadera prevalencia e incidencia de las infecciones causadas por MCR, la cual varía de acuerdo a las zonas geográficas y regiones ecológicas e incluso entre ciudades de una misma región. En general, dentro del grupo de las MCR, *M. abscessus* y *M. fortuitum* son las especies aisladas con mayor frecuencia y *M. abscessus* representa el 80% de los aislados clínicos obtenidos a partir de muestras respiratorias (44). Se ha reportado que el porcentaje de recuperación de MCR a partir de muestras

provenientes del tracto respiratorio es: 1% en el continente Africano; 15% Europa y Australia, en América del Norte y Sur 20% y 31% en Asia. Sin embargo, existen diferencias importantes en cuanto a la frecuencia de aislamiento de estas micobacterias entre países del continente Asiático. De hecho en Tokio (Japón), las MCR sólo representan el 6,6% de todos los aislamientos de MNT, en contraste, con Corea del Sur y Taiwán, donde estas constituyen el 28,7 y el 50%, respectivamente (45).

De las infecciones producidas por MNT, *M. abscessus* representa el 5-20%. Sin embargo, es probable que la incidencia sea subestimada debido a la ausencia de informes epidemiológicos en la mayoría de países (30). Las proporciones relativas de casos de infecciones respiratorias causadas por *M. abscessus* reportadas en el Reino Unido es del 56%, en Francia 52% y 45% en Estados Unidos, mientras que en China, la prevalencia de esta micobacteria se ha estimado en menos del 13,3% de los aislamientos de MNT (30). Además, se ha descrito que las proporciones de aislamientos clínicos de las especies del complejo *M. abscessus* también varían de acuerdo al área geográfica, siendo *M. abscessus* la especie recuperada con mayor frecuencia, excepto en Corea del Sur, donde destaca *M. massiliense* con 55% (45).

En pacientes con FQ la tasa de aislamiento de *M. abscessus* a partir de muestras pulmonares oscila entre 1,1 y 14,1%. Un estudio prospectivo ampliado realizado en Francia, reportó el aislamiento de especies del complejo *M. abscessus* en el 3,2% de los pacientes pediátricos con FQ, con un pico de incidencia entre los 11 y 15 años de edad (5,8%) (38,43). En Venezuela no existen reportes oficiales de la prevalencia ni incidencia de infecciones pulmonares causadas por las especies del complejo *M. abscessus* como tampoco por otras MNT.

**Infecciones cutáneas y de tejidos blandos.** La presentación clínica de las infecciones cutáneas y de tejidos blandos es variable e incluye abscesos subcutáneos piógenos con una reacción inflamatoria aguda, nódulos eritematosos violáceos, dermatitis, celulitis, foliculitis, úlceras y reacción inflamatoria crónica con formación de fístulas. Es característico de estas infecciones el inicio tardío de la sintomatología, entre 2 a 14 semanas, posterior al antecedente de inoculación (5,35,36).

Las infecciones cutáneas por MCR asociadas a los procedimientos cosméticos incluyen: mesoterapias, liposucciones, cirugías estéticas, entre otras, razón por la cual, la localización habitual de la infección es en miembros inferiores, glúteos, abdomen y senos. En diversos casos se ha reportado que la causa de las

infecciones es la deficiente o inadecuada esterilización del material quirúrgico, debido a que solo se realizan técnicas de desinfección utilizando sustancias poco efectivas contra MCR, tales como amonio cuaternario, glutaraldehído y el cloro libre (46). Así mismo, en brotes de infección por MCR se han identificado como fuente principal de contaminación recipientes, productos, sustancias y medicinas no esterilizadas, como también tapas de viales de medicamentos no estériles o la reutilización de un inyector común contaminado colocado en soluciones como lidocaína de uso intramuscular (4,5,34-36,47,48). En Latinoamérica, la mesoterapia se utiliza en algunas afecciones cutáneas y en tratamientos estéticos como: reducción de cicatrices queiloideas, alopecias, lipólisis corporal y terapia anticelulitis. Las sustancias inyectadas con este fin son vasodilatadores, lipolíticos (L-carnitina, aminofilina), minerales, vitaminas y extractos naturales de plantas (alcachofa, centella asiática), que pueden estar mezclados con anestésicos locales (lidocaína o procaína) (4,49). En los últimos años, se han publicado diversos estudios sobre infecciones causadas por *M. abscessus* posterior a la aplicación de la mesoterapia y acupuntura. Estos se describen en las tablas 2 y 3, respectivamente.

### Tratamiento farmacológico

Generalmente es prolongado, costoso y con frecuencia los efectos adversos están en relación con la toxicidad a las drogas. En muchos casos la falla en la terapia antimicrobiana se debe a la elevada resistencia

natural y adquirida que presentan estas micobacterias a los antituberculosos convencionales (1,62).

La Sociedad Americana de Tórax (ATS, del inglés American Thoracic Society) recomienda para la enfermedad pulmonar causada por el complejo *M. abscessus* la combinación de amikacina más cefoxitina o imipenem durante 2 meses. Para la enfermedad extrapulmonar se recomienda claritromicina o azitromicina en combinación con medicamentos parenterales (amikacina, cefoxitina o imipenem). Además, se sugiere como terapia alternativa la combinación de por lo menos 2 fármacos que resulten susceptibles en pruebas *in vitro*, y en el caso de linfadenitis o infecciones de la piel y de tejidos blandos debe realizarse una actuación quirúrgica, drenaje de los abscesos, eliminación del tejido necrótico, además de extraer materiales no biológicos tales como: prótesis, implantes de silicona u otros (1,2,63).

El linezolid es indicado para el tratamiento de infecciones por especies del complejo *M. abscessus*, pero el uso prolongado es limitado por los efectos colaterales hematológicos y neurológicos, así como por su alto costo. La tigeciclina es considerada por varios autores como una opción terapéutica válida que ha mostrado buena actividad sobre MCR. Un estudio demostró la efectividad de tigeciclina en más del 60% de pacientes con enfermedad pulmonar causada por *M. abscessus* tratados por 1 mes, pero en el 90% de ellos experimentaron reacciones adversas al medicamento (1,2,62,64,65). Además se ha demostrado que clofazimina y bedaquilina tiene actividad inhibitoria *in vitro* contra aislados clínicos de *M. abscessus*. Además, las combinaciones de

Tabla 2. Estudios publicados sobre infecciones causadas por *M. abscessus* asociadas a mesoterapias.

País/año	Especie aislada	Fuente de infección	Referencia
Venezuela/2002-2003	<i>M. abscessus</i>	Productos caseros	Rivera-Olivero <i>et al.</i> (4)
Venezuela/2004-2005	<i>M. abscessus</i>	"Lipoescultor" (contiene plantas, algas, sales y minerales), usados en la homeopatía	Da Mata Jardín <i>et al.</i> (5)
Colombia/2004-2005	<i>M. chelonae</i> , <i>M. abscessus</i> , <i>M. fortuitum</i>	No se describe	Correa <i>et al.</i> (50)
Colombia 2004/2007	<i>M. chelonae</i> , <i>M. fortuitum</i> , <i>M. abscessus</i>	No se describe	García <i>et al.</i> (51)
Francia/2006-2007	<i>M. abscessus</i> , <i>M. chelonae</i>	Probablemente el agua utilizada en la limpieza del inyector automático	Carbonne <i>et al.</i> (52)
España/2009	<i>M. abscessus</i>	Ampollas utilizadas en homeopatía	Gutiérrez <i>et al.</i> (53)
España/2009	<i>M. abscessus</i>	Drogas homeopáticas en viales multidosis	Galmés-Truyols <i>et al.</i> (54)
Venezuela/2011	<i>M. abscessus</i>	Probablemente el agua utilizada en la hidrolipoclasia	Torres-Coy <i>et al.</i> (6)
Tailandia/s.f.	<i>M. abscessus</i>	Sustancia desconocida administrada por esteticista no certificada.	Wongkitisophon <i>et al.</i> (55)

**Tabla 3. Estudios publicados sobre infecciones causadas por el complejo *M. abscessus* asociadas a acupuntura.**

País/año del brote	Especie aislada	Fuente de infección	Referencia
Corea del Sur/2001	<i>M. abscessus</i>	Compresas calientes o agua hervida	Song <i>et al.</i> (56)
Corea del Sur/2001	<i>M. abscessus</i>	No se describe	Ryu <i>et al.</i> (57)
Canada/2002	<i>M. abscessus</i>	Reutilización de agujas desinfectadas con glutaraldehído diluido con agua del grifo	Tang <i>et al.</i> (58)
Corea del Sur/2008	<i>M. abscessus</i>	Posiblemente la solución de glutaraldehído diluido	Koh <i>et al.</i> (59)
Corea del Sur/s.f	<i>M. abscessus</i> <i>M. fortuitum</i> , <i>M. chelonae</i>	No se describe	Lee <i>et al.</i> (60)
Corea del Sur/2011	<i>M. massiliense</i>	No se describe	Jung <i>et al.</i> (61)

clofazimina y amikacina, clofazimina y tigeciclina, y clofazimina y bedaquilina, tienen efectos sinérgicos (65).

Recientemente, Kaushik *et al.* (66) describen una actividad sinérgica con la combinación de doripenem o biapenem y rifampicina contra la especie *M. abscessus*, debido a que las concentraciones inhibitorias mínimas (CIM) alcanzadas con la asociación de estos antibióticos pueden tener un efecto potenciador en comparación con los valores de inhibición obtenidos si se utilizan individualmente. De manera que, se sugiere evaluar la utilidad clínica de la terapia combinada de un carbapenemo y rifampicina para el tratamiento de las infecciones causadas por este grupo de micobacterias, especialmente en pacientes con FQ.

En la práctica clínica, las distintas especies que conforman el complejo *M. abscessus* fenotípicamente presentan perfiles de susceptibilidad variables a los antimicrobianos de uso habitual. Por consiguiente, existe la necesidad de identificar correctamente cada aislamiento clínico y realizar estudios de susceptibilidad en todos los casos con el fin de orientar la elección del antibiótico y monitorear la aparición de mutantes resistentes durante el tratamiento (2,16,66-69). El método de referencia para la determinación de la susceptibilidad en cepas de MCR según el Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) es microdilución en caldo (70). Los antimicrobianos que el CLSI recomienda ensayar son: claritromicina, amikacina, ciprofloxacina, moxifloxacina, ceftioxima, imipenem, linezolid, tigeciclina, doxiciclina, minociclina y trimetoprima-sulfametoxazol (1,70). La prueba de susceptibilidad para los macrólidos requiere de una incubación prolongada debido a la presencia de un gen *erm*(41) funcional en las especies *M. abscessus* y *M. bolletii* que

media la resistencia inducible a este grupo de antibióticos (66,68,69,71).

### Importancia de la resistencia antimicrobiana

La resistencia intrínseca y adquirida de las especies del complejo *M. abscessus* a los antibióticos de uso común limita las opciones quimioterapéuticas para el tratamiento de las infecciones causadas por estas micobacterias. La resistencia intrínseca es atribuida a una combinación de la estructura compleja e hidrofóbica de la pared celular, los sistemas de exportación de drogas (bombas de eflujo), alteración del sitio blanco de los antibióticos y enzimas que neutralizan los antibióticos en el citoplasma (72). En relación a la resistencia adquirida, no se ha reportado la incorporación de genes de resistencia mediante elementos genéticos transmisibles como plásmidos y/o transposones, pero si la ocurrencia de mutaciones espontáneas en determinados genes y su transferencia horizontal (10,69,71). Las especies del complejo *M. abscessus* son naturalmente resistentes a los fármacos convencionales de primera línea contra la tuberculosis, así como a muchos otros antibióticos utilizados en el tratamiento de las micobacteriosis (69,71). Los mecanismos implicados en la resistencia de estos microorganismos a los antimicrobianos se resumen en la tabla 4.

Debido a la importancia clínica y epidemiológica que actualmente tienen las MCR, en particular el complejo *M. abscessus*, los investigadores han centrado su atención en estudiar a este grupo de microorganismos, considerándolas un problema de salud pública, especialmente por ser las especies de micobacterias más resistentes a los antibióticos (8,71).

El análisis del genoma de *M. abscessus* reveló la presencia de muchos determinantes potenciales de

**Tabla 4. Mecanismos de resistencia de especies del complejo *M. abscessus*.**

Antibiótico	Mecanismo de resistencia natural	Mecanismo de resistencia adquirida	Referencias
<b>Rifampicina (RMP)</b>	Mediante la rifampicina ADP-ribosiltransferasa (Arr_Mab) codificada por MAB_0591 ( <i>arrMab</i> ) y homólogos de monooxigenasas.	Ocho sustituciones de aminoácidos en la subunidad <i>rpoB</i> de la ARN polimerasa.	Arraiz <i>et al.</i> (72); Hristea <i>et al.</i> (73); Rominski <i>et al.</i> (74)
<b>Isoniacida (INH)</b>	Falta de activación de la prodroga. Bombas de eflujo. <i>M. abscessus</i> presenta 43 genes que codifican proteínas de membrana micobacterial (MMPL).	Mutaciones en los genes: <i>katG</i> (codifica la catalasa-peroxidasa llamada KatG); <i>inhA</i> (codifica una enoil-ACP reductasa involucrada en la vía de síntesis de los ácidos micólicos); <i>oxyR</i> (regulador central de la respuesta al estrés oxidativo bacteriano); <i>aphC</i> (codifica para una alquilo-hidroperóxido) y <i>ndh</i> (codifica para la NADH deshidrogenasa).	Nessar <i>et al.</i> (71); Arraiz <i>et al.</i> (72); Hristea <i>et al.</i> (73); De La Iglesia y Morbidoni (75)
<b>Etambutol (EMB)</b>	Sobreexpresión de las proteínas Emb. Mutación en una región conservada del gen <i>embB</i> en el codón 306. Bomba de eflujo. Polimorfismo en el gen <i>lfrA</i> .	Mutación en la región conservada del gen <i>embR</i> y otros genes en el operon <i>emb</i> . En <i>M. abscessus</i> , alto nivel de resistencia a EMB (CIM>64 µg/mL) fue asociado con una variante motif aminoácida en la región conservada <i>embB</i> (ERDR), se presenta la sustitución de Ile303→Gln y Leu304→Met	van Ingen <i>et al.</i> (7); Brown-Elliott <i>et al.</i> (69); Alcaide <i>et al.</i> (76); Almeida Da Silva y Palomino (77)
<b>Pirazinamida (PZA)</b>	Mutaciones en el gen <i>pncA</i> . La principal sustitución ocurre en una región de 561 pb en el marco abierto de lectura o en una región de 82 pb correspondiente al promotor putativo.	No conocido	Arraiz <i>et al.</i> (72); Almeida Da Silva y Palomino (77); Petrella <i>et al.</i> (78)
<b>Estreptomicina (SM)</b>	Mutaciones en los genes <i>rpsL</i> , <i>rrs</i> que codifican la proteína ribosomal S12 y ARNr16S, respectivamente.	No conocido	Arraiz <i>et al.</i> (72)

AG: arabinogalactano; LAM: lipoarabinomanano; Ile: isoleucina; Gln: glutamina; Leu: leucina; Met: metionina

resistencia a los antibióticos, además este microorganismo comparte algunas características genéticas que codifican para factores de virulencia con especies de micobacterias de crecimiento lento, por lo tanto, se puede inferir la posibilidad de que ambos grupos de microorganismos, también presenten mecanismos de resistencia similares (10,69).

### Prevención y control

Actualmente no existen recomendaciones específicas para la prevención de las infecciones por *M. abscessus*, sin embargo, se sugieren algunas medidas generales que pueden ser aplicables a este grupo bacteriano. En el entorno de la comunidad, los sistemas de abastecimiento de agua se han propuesto como la fuente de infecciones humanas, por lo tanto se ha sugerido como métodos para reducir la presencia de MNT en sistemas de suministro de agua: la filtración por membrana, hipercloración, el mantenimiento de gradientes de presión constante, la

utilización de materiales de tuberías particulares y evitar el uso de agua del grifo en equipos como calentadores-enfriadores, respiradores artificiales, etc. Por otro lado, el reemplazo periódico de los cabezales de ducha ha sido recomendado para pacientes inmunocomprometidos con enfermedades pulmonares subyacentes. No obstante, la eficacia de estas medidas no se ha demostrado en ensayos clínicos prospectivos (3,29,86). En ambientes intrahospitalarios, no está claro si los pacientes con enfermedad pulmonar por el complejo *M. abscessus* deben ser aislados de individuos vulnerables, como por ejemplo los pacientes con FQ (3,29,41,86). Sin embargo, en el Reino Unido se emitió una guía de medidas de control en pacientes con FQ, en la cual se recomienda que los pacientes con esta enfermedad que adquieran una infección causada por *M. abscessus* deben ser separados del resto de personas con FQ en habitaciones bien ventiladas, con puertas cerradas. Por otra parte, no hay suficientes datos para recomendar el uso de tapa bocas, pero se sugiere realizar la promoción de equipos de un solo uso por paciente. En

**Tabla 4. Mecanismos de resistencia de especies del complejo *M. abscessus* (continuación).**

Antibiótico	Mecanismo de resistencia natural	Mecanismo de resistencia adquirida	Referencia
<b>Tetraciclinas</b>	Protección del ribosoma codificados por los genes <i>otr(A)</i> y <i>tet(M)</i> . Bombas de eflujo: P55, <i>tet(K)</i> , <i>tet(L)</i> , <i>tet(V)</i> , <i>otr(B)</i> y <i>tap</i> .	Protección del ribosoma codificados por los genes <i>otr(A)</i> y <i>tet(M)</i> . Bombas de eflujo: P55, <i>tet(K)</i> , <i>tet(L)</i> , <i>tet(V)</i> , <i>otr(B)</i> y <i>tap</i> . Cuatro homólogos de monooxigenasas potencialmente involucrados en la resistencia a este grupo de antibióticos.	van Ingen (78); Ripoll <i>et al.</i> (10); Brown-Elliott <i>et al.</i> (69); Garcia <i>et al.</i> (51)
<b>Sulfonamidas</b>	No conocido.	Mutaciones en DHPS. Dos homólogos FolP.	Ripoll <i>et al.</i> (10)
<b>Oxazolidinonas</b>	No conocido.	Mutaciones en el gen ARNr23S.	Brown-Elliott <i>et al.</i> (69)
<b>Fosfomicina</b>	No conocido.	Homólogo de UDP-N-acetil-glucosamina 1-carboxivinil-transferasa <i>MurA</i> .	Ripoll <i>et al.</i> (10)
<b>Quinolonas</b>	Bombas de eflujo <i>LfrA</i> .	Sustitución de Ser83→Ala del gen <i>gyrA</i> y dos mutaciones puntuales en el gen <i>gyrB</i> Lys447→Arg y Ser464→Asn (Mutaciones en los genes <i>gyrA</i> y <i>gyrB</i> )	Brown-Elliott <i>et al.</i> (69); Guillemain <i>et al.</i> (80); Chen <i>et al.</i> (81)
<b>Macrólidos</b>	Polimorfismo en el nucleótido 28 del gen <i>erm(41)</i> .	Mutación en el gen <i>rrl</i> (peptidiltransferasa ARNr23S).	van Ingen <i>et al.</i> (8); Ramirez <i>et al.</i> (68); Nessar <i>et al.</i> (71); Nash <i>et al.</i> (82)
<b>Aminoglucósidos</b>	Enzimas modificadoras de aminoglucósidos (EMA): 2' acetiltransferasas (2'-AAC, catalizan la acetil-CoA dependiente de N-acetilación de un grupo amino), fosfotransferasas (transfieren el grupo γ-fosforil de ATP a un sustituyente hidroxilo), adeniltransferasas (catalizan la transferencia de un grupo ciclasa a uno hidroxilo).	Mutaciones en los genes <i>rpsL</i> (proteína ribosomal S12) y <i>rrs</i> (ARNr16S) en éste último se presenta una sustitución puntual A1408→G (según numeración de <i>E. coli</i> ) lo que confiere alto nivel de resistencia a estos antibióticos (CIM de 1000 µg/mL). Recientemente, la expresión de 2'-AAC funcional es constitutiva y su actividad basal se incrementa en exposición a estos antibióticos.	Ripoll <i>et al.</i> (10); Prammananan, <i>et al.</i> (83); Maurer, <i>et al.</i> (84)
<b>β-lactámicos</b>	β-lactamasas.	Mutación en las PBP.	van Ingen <i>et al.</i> (8); Brown-Elliott <i>et al.</i> (69). Ramirez <i>et al.</i> (85)

DHPS: dihidropteroato sintetasa; Ser: serina; Ala: alanina; Lys: lisina; Arg: arginina; Asn: asparagina; PBP: proteínas de unión a las penicilinas

general, los pocos datos existentes sobre la evaluación de algunas medidas propuestas para la prevención y control de las infecciones producidas por MCR no permiten, hasta el momento, formular estrategias efectivas consensuadas (29,87).

### Conclusión

Las especies del complejo *M. abscessus* se han convertido en verdaderos patógenos con características que lo distinguen de las especies oportunistas. Esto es debido a que están dotados de

un arsenal genético que le permiten potenciar su capacidad de supervivencia, adaptación, patogenicidad y resistencia a los antibióticos. Por lo tanto, estas características constituyen el blanco ideal para estudios biológicos y clínicos, así como de evolución genética en micobacterias.

### Conflicto de interés

Los autores declaramos no tener ningún conflicto

### Referencias

- García-Martos P, García-Agudo L. Infecciones por micobacterias de crecimiento rápido. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2012; 30: 192-200. [\[Google Scholar\]](#)
- Petrini B. *Mycobacterium abscessus*: an emerging rapid-growing potential pathogen. *APMIS* 2006; 114: 319-28. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- Lee MR, Sheng WH, Hung CC, Yu CJ, Lee LN, Hsueh PR. *Mycobacterium abscessus* complex infections in Humans. *Emerg Infect Dis*, 2015; 21: 1638-46. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- Rivera-Olivero IA, Guevara A, Escalona A, Oliver M., Pérez-Alfonzo R, Piquero J, Zepa O, de Waard JH. Infecciones en tejidos blandos por micobacterias no tuberculosis secundarias a mesoterapia. ¿Cuánto vale la belleza?. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2006; 24: 302-6. [\[Google Scholar\]](#)
- Da Mata O, Hernández-Pérez R, Corrales H, Cardoso-Leao S, de Waard JH. Seguimiento de un brote de infección en tejido blando causado por *Mycobacterium abscessus* posterior a la

- mesoterapia en Venezuela. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2010; 28: 596-601. [\[Google Scholar\]](#)
6. Torres-Coy JA, Rodríguez-Castillo BA, Pérez-Alfonzo R, de Waard JH. Source investigation of two outbreaks of skin and soft tissue infection by *Mycobacterium abscessus* subsp. *abscessus* in Venezuela. *Epidemiol Infect*, 2016; 144: 117-20. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
  7. Ramírez A, Araque M. Aspectos clínicos y microbiológicos de las infecciones producidas por el complejo *Mycobacterium abscessus*. *Avan Biomed* 2017; 6: [En imprenta]. [\[Google Scholar\]](#)
  8. van Ingen J, Boeree MJ, van Soolingen D, Mouton JW. Resistance mechanisms and drug susceptibility testing of nontuberculous mycobacteria. *Drug Resist Updat* 2012; 15: 149-61. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
  9. Brown-Elliott BA, Wallace RJ Jr. Clinical and taxonomic status of pathogenic nonpigmented or late-pigmenting rapidly growing mycobacteria. *Clin Microbiol Rev* 2002; 15: 716-46. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
  10. Ripoll F, Pasek S, Schenowitz C, Dossat C, Barbe V, Rottman M, Macheras E, Heym B, Herrmann JL, Daffé M, Brosch R, Risler JL, Gaillard JL. Non mycobacterial virulence genes in the genome of emerging pathogen *Mycobacterium abscessus*. *PloSOne* 2009; 4: 1-11. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
  11. Tan JL, Khang TF, Ngeow YF, Choo SW. A phylogenomic approach to bacterial subspecies classification: proof of concept in *Mycobacterium abscessus*. *BMC Genomics* 2013; 14: 879. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
  12. Leao SC, Tortoli E, Euzéby JP, García MJ. Proposal that *Mycobacterium massiliense* and *Mycobacterium bolletii* be united and reclassified as *Mycobacterium abscessus* subsp. *bolletii* comb. nov., designation of *Mycobacterium abscessus* subsp. *abscessus* subsp. nov. and emended description of *M. abscessus*. *Int J Syst Evol Microbiol* 2011; 61: 2311-3. [\[Google Scholar\]](#)
  13. Sassi M, Drancourt M. Genome analysis reveals three genomospecies in *Mycobacterium abscessus*. *BMC Genomics* 2014; 15:359. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
  14. Tan JL, Ngeow YF, Choo SW. Support from phylogenomic networks and subspecies signatures for separation of *Mycobacterium massiliense* from *Mycobacterium bolletii*. *J Clin Microbiol* 2015; 53: 3042-6. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
  15. Cho YJ, Yi H, Chun J, Cho SN, Daley CL, Koh WJ, Shin SJ. The genome sequence of 'Mycobacterium massiliense' strain CIP 108297 suggests the independent taxonomic status of the *Mycobacterium abscessus* complex at the subspecies level. *PLoSOne* 2013; 8:e81560. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
  16. Tortoli E, Kohl TA, Brown-Elliott BA, Trovato A, Leão SC, Garcia MJ, Vasireddy S, Turenne CY, Griffith DE, Phillely JV, Baldan R, Campana S, Cariani L, Colombo C, Taccetti G, Teri A, Niemann S, Wallace RJ Jr, Cirillo DM. Emended description of *Mycobacterium abscessus*, *Mycobacterium abscessus* subsp. *abscessus* and *Mycobacterium abscessus* subsp. *bolletii* and designation of *Mycobacterium abscessus* subsp. *massiliense* comb. nov. *Int J Syst Evol Microbiol*. 2016 Nov;66: 4471-9. [\[PubMed\]](#)
  17. Medjahed H, Gaillard JL, Reyrat JM. *Mycobacterium abscessus*: a new player in the mycobacterial field. *Trends Microbiol* 2009; 18:117-23. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
  18. Howard ST, Rhoades E, Recht J, Pang X, Alsup A, Kolter R, Lyons CR, Byrd TF. Spontaneous reversion of *Mycobacterium abscessus* from a smooth to a rough morphotype is associated with reduced expression of glycopeptidolipid and reacquisition of an invasive phenotype. *Microbiology* 2006; 152:1581-90. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
  19. Nessar R, Reyrat JM, Davidson LB, Byrd TF. Deletion of the *mmpL4b* gene in the *Mycobacterium abscessus* glycopeptidolipid biosynthetic pathway results in loss of surface colonization capability, but enhanced ability to replicate in human macrophages and stimulate their innate immune response. *Microbiology* 2011; 157: 1187-95. [\[PubMed\]](#) [\[Google scholar\]](#)
  20. Park I, Hsu A, Tettelin H, Shallom S, Drake S, Ding L, Wu UI, Adamo N, Prevots DR, Olivier KN, Holland SM, Sampaio EP, Zelazny AM. Clonal diversification and changes in lipid traits and colony morphology in *Mycobacterium abscessus* clinical isolate. *J Clin Microbiol* 2015; 53: 3438-47. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
  21. Garza R, Monroy F y Perea L. Micobacterias no tuberculosas: actual importancia clínica y principales factores de virulencia. [Internet] s.f. [Consultado: 03 de octubre de 2010] Disponible en: <http://depa.pquim.unam.mx/bacteriolo> [\[Google Scholar\]](#)
  22. Gorocica P, Jiménez-Martínez MC, Garfias Y, Sada I, Lascrain R. Componentes glicosilados de la envoltura de *Mycobacterium tuberculosis* que intervienen en la patogénesis de la tuberculosis. *Rev Inst Nal Enf Resp Mex* 2005; 18:142-53. [\[Google Scholar\]](#)
  23. Hett EC, Rubin EJ. Bacterial growth and cell division: a mycobacterial perspective. *Microbiol Mol Biol Rev* 2008; 72: 126-56. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
  24. Houben EN, Nguyen L, Pieters J. Interaction of pathogenic mycobacteria with the host immune systems. *Curr Opin Microbiol* 2006; 9:76-85. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
  25. Gey van Pittius NC, Sampson SL, Lee H, Kim Y, van Helden PD, Warren RM. Evolution and expansion of the *Mycobacterium tuberculosis* PE and PPE multigene families and their association with the duplication of the ESAT-6 (esx) gene cluster regions. *BMC Evol Biol* 2006; 6:95. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
  26. Sundaramurthy V, Pieters J. Interactions of pathogenic mycobacteria with host macrophages. *Microbes Infect* 2007; 9:1671-9. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
  27. Cosma CL, Sherman DR, Ramakrishnan L. The secret lives of the pathogenic mycobacteria. *Annu Rev Microbiol* 2003; 57:641-76. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
  28. Majlessi L, Combaluzier B, Albrecht I, Garcia JE, Nouze C, Pieters J, Leclerc C. Inhibition of phagosome maturation by mycobacteria does not interfere with presentation of mycobacterial antigens by MHC molecules. *J Immunol* 2007; 179: 1825-33. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
  29. Chatterjee D. The mycobacterial cell wall: structure, biosynthesis and site of drug action. *Curr Opin in Chem Biol* 1997; 1:579-88. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
  30. Mougari F, Guglielmetti L, Raskine L, Sermet-Gaudelus I, Veziris N, Cambau E. Infections caused by *Mycobacterium abscessus*: epidemiology, diagnostic tools and treatment. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2016; 14:1139-54. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
  31. Valdés F, Cid A. Micobacterias atípicas. *Actas Dermosifiliogr* 2004;95: 331-57. [\[Google Scholar\]](#)
  32. Winthrop KL, Abrams M, Yakrus M, Schwartz I, Ely J, Gillies D, Vugia DJ. An outbreak of mycobacterial furunculosis associated with footbaths at a nail

- salon. N Engl J Med 2002; 346:1366-71. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
33. Sniezek PJ, Graham BS, Busch HB, Lederman ER, Lim ML, Poggemyer K, Kao A, Mizrahi M, Washabaugh G, Yakus M, Winthrop K. Rapidly growing mycobacterial infections after pedicures. Arch Dermatol 2003; 139:629-34. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
  34. Alcaide F, Esteban J. Infecciones cutáneas y de partes blandas por micobacterias no tuberculosas. Enferm Infecc Microbiol Clin 2010; 28:46-50. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
  35. Gnatta JR, Sato-Kurebayashi L, Paes-da Silva M. Micobacterias atípicas asociadas a la acupuntura: revisión integral. Rev Latino-Am Enfermagem 2013; 21: 1-10. [\[Google Scholar\]](#)
  36. Wu TS, Yang CH, Brown-Elliott BA, Chao AS, Leu HS, Wu TL, Lin CS, Griffith DE, Chiu CH. Postcesarean section wound infection caused by *Mycobacterium massiliense*. J Microbiol Immunol Infect. 2016; 49: 955-61. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
  37. Satana D, Erkose-Genc G, Tamay Z, Uzun M, Guler N, Erturan Z. Prevalence and drug resistance of mycobacteria in Turkish cystic fibrosis patients. Ann Clin Microbiol Antimicrob 2014; 13:28. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
  38. O'Driscoll C, Konjek J, Heym B, Fitzgibbon MM, Plant BJ, Ni Chróinín M, Mullane D, Lynch-Healy M, Corcoran GD, Schaffer K, Rogers TR, Prentice MB. Molecular epidemiology of *Mycobacterium abscessus* complex isolates in Ireland. J Cyst Fibros 2016; 15: 179-85. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
  39. van der Werf MJ, Ködmön C, Katalinić-Janković V, Kummik T, Soini H, Richter E, Papaventsis D, Tortoli E, Perrin M, van Soolingen D, Zolnir-Dovč M, Ostergaard Thomsen V. Inventory study of non-tuberculous mycobacteria in the European Union. BMC Infect Dis 2014; 14:62. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
  40. Shao Y, Chen C, Song H, Li G, Liu Q, Li Y, Zhu L, Martinez L, Lu W. The epidemiology and geographic distribution of nontuberculous mycobacteria clinical isolates from sputum samples in the eastern region of China. PLoS Negl Trop Dis 2015; 9:e0003623. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
  41. Bryant JM, Grogono DM, Greaves D, Foweraker J, Roddick I, Inns T, Reacher M, Haworth CS, Curran MD, Harris SR, Peacock SJ, Parkhill J, Floto RA. Whole genome sequencing to identify transmission of *Mycobacterium abscessus* between patients with cystic fibrosis: a retrospective cohort study. Lancet 2013; 381:1551-60. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
  42. Koh W, Kwon J, Jeon K, Kim T, Lee K, Park Y, Bai GH. Clinical significance of nontuberculous mycobacteria isolated from respiratory specimens in Korea. Chest 2006; 129:341-8. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
  43. Roux AL, Catherinot E, Ripoll F, Soismier N, Macheras E, Ravilly S, Bellis G, Vibet MA, Le Roux E, Lemonnier L, Gutierrez C, Vincent V, Fauroux B, Rottman M, Guillemot D, Gaillard JL; Jean-Louis Herrmann for the OMA Group. Multicenter study of prevalence of nontuberculous mycobacteria in patients with cystic fibrosis in France. J Clin Microbiol. 2009; 47:4124-8. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
  44. Griffith DE. Emergence of nontuberculous mycobacteria as pathogens in cystic fibrosis. Am J Respir Crit Care Med. 2003; 167:810-2. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
  45. Hoefsloot W, van Ingen J, Andrejak C, Angeby K, Bauriaud R, Bemer P, Beylis N, Boeree MJ, Cacho J, Chihota V, Chimara E, Churchyard G, Cias R, Daza R, Daley CL, Dekhuijzen PN, Domingo D, Drobniewski F, Esteban J, Fauville-Dufaux M, Folkvarsdén DB, Gibbons N, Gómez-Mampaso E, Gonzalez R, Hoffmann H, Hsueh PR, Indra A, Jagielski T, Jamieson F, Jankovic M, Jong E, Keane J, Koh WJ, Lange B, Leao S, Macedo R, Mannsåker T, Marras TK, Maugein J, Milburn HJ, Mlinikó T, Morcillo N, Morimoto K, Papaventsis D, Palenque E, Paez-Peña M, Piersimoni C, Polanová M, Rastogi N, Richter E, Ruiz-Serrano MJ, Silva A, da Silva MP, Simsek H, van Soolingen D, Szabó N, Thomson R, Tórtola Fernandez T, Tortoli E, Totten SE, Tyrrell G, Vasankari T, Villar M, Walkiewicz R, Winthrop KL, Wagner D. Nontuberculous Mycobacteria Network European Trials Group. The geographic diversity of nontuberculous mycobacteria isolated from pulmonary samples: an NTM-NET collaborative study. Eur Respir J 2013; 42: 1604-13. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
  46. Cortesia C, Lopez GJ, de Waard JH, Takiff HE. The use of quaternary ammonium disinfectants selects for persisters at high frequency from some species of non-tuberculous mycobacteria and may be associated with outbreaks of soft infections. J Antimicrob Chemother 2010; 65: 2574-81. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
  47. Wentworth AB, Drage LA, Wengenack NL, Wilson JW, Lohse CM. Increased incidence of cutaneous nontuberculous mycobacterial infection, 1980 to 2009: a population-based study. Mayo Clin Proc 2013; 88:38-45. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
  48. Zhang X, Liu W, Liu W, Jiang H, Zong W, Zhang G, Jin P, Wang H. Cutaneous infections caused by rapidly growing mycobacteria: Case reports and review of clinical and laboratory aspects. Acta Derm Venereol 2015; 95:985-9. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
  49. Munayco CV, Grijalva CG, Culqui DR, Bolarte JL, Suárez-Ognio LA, Quispe N, Calderon R, Ascencios L, Del Solar M, Salomón M, Bravo F, Gotuzzo E. Outbreak of persistent cutaneous abscesses due to *Mycobacterium chelonae* after mesotherapy sessions, Lima, Peru. Rev Saude Publica 2008; 42:146-9. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
  50. Correa NE, Cataño JC, Mejía GI, Realpe T, Orozco B, Estrada S, Vélez A, Vélez L, Barón P, Guzmán A, Robledo J. Outbreak of mesotherapy-associated cutaneous infections caused by *Mycobacterium chelonae* in Colombia. Jpn J Infect Dis. 2010; 63: 143-5. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
  51. García LM, Garzón MC, Orjuela DL, Mejía G, Llerena C. Micobacterias no tuberculosas asociadas a procedimientos de mesoterapia en Colombia, 2004-2007. Infectio 2010; 14: 93-6. [\[Google Scholar\]](#)
  52. Carbonne A, Brossier F, Arnaud I, Bougmiza I, Caumes E, Meningaud J, Dubrou S, Jarlier V, Cambau E, Astagneau P. Outbreak of Nontuberculous Mycobacterial subcutaneous infections related to multiple mesotherapy injections. J Clin Microbiol 2009; 47: 1961-4. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
  53. Gutiérrez-de la Peña J, Ruiz-Veramendi M, Montis-Suau A, Martín-Santiago A. Tres casos de paniculitis por *Mycobacterium abscessus* postmesoterapia. Actas Dermosifiliogr 2010; 101:188-90. [\[PubMed\]](#)
  54. Galmés-Truyols A, Giménez-Duran J, Bosch-Isabel C, Nicolau-Riutort A, Vanrell-Berga J, Portell-Arbona M, Seguí-Prat B, Gumá-Torá M, Martí-Alomar I, Rojo-Arias MÁ, Ruiz-Veramendi M. An outbreak of cutaneous infection due to *Mycobacterium abscessus* associated to mesotherapy. Enferm Infecc Microbiol Clin 2011; 29: 510-4. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
  55. Wongkitisophon P, Rattanakaemakorn P, Tanrattanakorn S, Vachiramon V. Cutaneous *Mycobacterium abscessus* infection associated with mesotherapy injection. Case Rep Dermatol 2011; 3: 37-41. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
  56. Song JY, Sohn JW, Jeong HW, Cheong HJ, Kim WJ, Kim MJ. An outbreak of

- post-acupuncture cutaneous infection due to *Mycobacterium abscessus*. BMC Infect Dis 2006; 6:6. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
57. Ryu HJ, Kim WJ, Oh CH, Song HJ. Iatrogenic *Mycobacterium abscessus* infection associated with acupuncture: clinical manifestations and its treatment. Int J Dermatol 2005; 44:846-50. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
  58. Tang P, Walsh S, Murray C, Alterman C, Varia M, Broukhanski G, Chedore P, DeKoven J, Assaad D, Gold WL, Ghazarian D, Finkelstein M, Pritchard M, Yaffe B, Jamieson F, Henry B, Phillips E. Outbreak of acupuncture-associated cutaneous *Mycobacterium abscessus* infections. J Cutan Med Surg 2006; 10: 166-9. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
  59. Koh SJ, Song T, Kang YA, Choi JW, Chang KJ, Chu CS, Jeong JG, Lee JY, Song MK, Sung HY, Kang YH, Yim JJ. An outbreak of skin and soft tissue infection caused by *Mycobacterium abscessus* following acupuncture. Clin Microbiol Infect 2010; 16: 895-901. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
  60. Lee WJ, Kang SM, Sung H, Won CH, Chang SE, Lee MW, Kim MN, Choi JH, Moon KC. Non-tuberculous mycobacterial infections of the skin: a retrospective study of 29 cases. J Dermatol 2010; 37: 965-72. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
  61. Jung MY, Lee JH, Kim CR, Kim HJ, Koh WJ, Ki CS, Lee JH, Yang JM, Lee DY. Cutaneous *Mycobacterium massiliense* Infection of the Sole of the Feet. Ann Dermatol 2014; 26:92-5. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
  62. Nie W, Duan H, Huang H, Lu Y, Bi D, Chu N. Species identification of *Mycobacterium abscessus* subsp. *abscessus* and *Mycobacterium abscessus* subsp. *bolletii* using *rpoB* and *hsp65*, and susceptibility testing to eight antibiotics. Int J Infect Dis 2014; 25:170-4. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
  63. Esteban J, García-Pedraza M, Muñoz-Egea M, Alcaide F. Current treatment of nontuberculous mycobacteriosis: an update. Expert Opin Pharmacother 2012; 13: 967-86. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
  64. Wallace RJ Jr, Dukart G, Brown-Elliott BA, Griffith DE, Scerpella EG, Marshall B. Clinical experience in 52 patients with tigecycline-containing regimens for salvage treatment of *Mycobacterium abscessus* and *Mycobacterium chelonae* infections. J Antimicrob Chemother 2014; 69:1945-53. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
  65. Stout JE, Koh WJ, Yew WW. Update on pulmonary disease due to non-tuberculous mycobacteria. Int J Infect Dis. 2016; 45: 123-34. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
  66. Kaushik A, Makkar N, Pandey P, Parrish N, Singh U, Lamichahane G. Carbapenems and rifampin exhibit synergy against *Mycobacterium tuberculosis* and *Mycobacterium abscessus*. Antimicrob Agents Chemother 2015; 59: 6561-67. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
  67. Ramírez A, Da Mata O, Fernández S, Araque M, de Waard JH. Estudio de la susceptibilidad a los antibióticos de aislados clínicos de *Mycobacterium abscessus*. Reporte preliminar. Rev Soc Ven Microbiol. 2013; 33: 13-17. [[Google Scholar](#)]
  68. Ramírez A, de Waard JH, Araque M. Molecular mechanisms of clarithromycin resistance in *Mycobacterium abscessus* complex in clinical isolates from Venezuela. J Glob Antimicrob Resist. 2015; 3: 205-09. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
  69. Brown-Elliott B, Nash K, Wallace R Jr. Antimicrobial susceptibility testing, drug resistance mechanisms, and therapy of infections with nontuberculous Mycobacteria. Clin Microbiol Rev. 2012; 25: 545-82. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
  70. Clinical and Laboratory Standards Institute. Susceptibility Testing of Mycobacteria, Nocardiae, and other Aerobic Actinomycetes; Approved Standard CLSI document M24-A2. Wayne: CLSI; 2011.
  71. Nessar R, Cambau E, Reyart JM, Murray A, Gicquel B. *Mycobacterium abscessus*: a new antibiotic nightmare. J Antimicrob Chemother. 2012; 67: 810-8. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
  72. Arraiz N, Bermudez V, Urdaneta B. Resistencia a drogas en *Mycobacterium tuberculosis*: Bases moleculares. AVFT 2005; 24: 23-31. [[Google Scholar](#)]
  73. Hristea A, Otelea D, Paraschiv S, Macri A, Baicus C, Moldovan O, Tinischi M, Arama V, Streinu-Cercel A. Detection of *Mycobacterium tuberculosis* resistance mutations to rifampin and isoniazid by real-time PCR. Indian J Med Microbiol. 2010; 28: 211-6. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
  74. Rominski A, Roditschke A, Selchow P, Böttger EC, Sander P. Intrinsic rifamycin resistance of *Mycobacterium abscessus* is mediated by ADP-ribosyltransferase MAB\_0591. J Antimicrob Chemother. 2017;72: 376-84. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
  75. De La Iglesia A, Morbidoni H. Mecanismos de acción y de resistencia a rifampicina e isoniácida en *Mycobacterium tuberculosis*: nueva información sobre viejos conocidos. Rev Arg Microbiol 2006; 38: 97-109. [[Google scholar](#)]
  76. Alcaide F, Pfyffer GE, Telenti A. Role of embB in natural and acquired resistance to ethambutol in Mycobacteria. Antimicrob Agents Chemother. 1997; 41, 2270-73. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
  77. Almeida Da Silva PE, Palomino JC. Molecular basis and mechanisms of drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis*: classical and new drugs. J Antimicrob Chemother 2011; 66:1417-30. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
  78. Petrella S, Gelus-Ziental N, Maudry A, Laurans C, Boudjelloul R, Sougakoff W. Crystal structure of the pyrazinamidase of *Mycobacterium tuberculosis*: Insights into natural and acquired resistance to pyrazinamide. PLoS ONE. 2011; 6: e15785. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
  79. Ramón-García S, Martín C, Aínsa JA, De Rossi E. Characterization of tetracycline resistance mediated by the efflux pump Tap from *Mycobacterium fortuitum*. J Antimicrob Chemother. 2006; 57:252-59. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
  80. Guillemin I, Jarlier V, Cambau, E. Correlation between quinolone susceptibility patterns and sequences in the A and B subunits of DNA gyrase in mycobacteria. Antimicrob Agents Chemother. 1998; 42: 2084-88. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
  81. Chen S, Nie W, Shang Y, Liang Q, Fu Y, Ma Y, Chu N, Huang H. Detection of mutations in the gyrA and gyrB genes associated with fluoroquinolone-resistance among clinical isolates of *Mycobacterium abscessus* in China. Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi 2015; 38: 507-10. [[PubMed](#)] [[Google scholar](#)]
  82. Nash KA, Brown-Elliott BA, Wallace RJ Jr. A Novel Gene, *erm(41)*, confers inducible macrolide resistance to clinical isolates of *Mycobacterium abscessus* but is absent from *Mycobacterium chelonae*. Antimicrob Agents Chemother 2009; 53:1367-76. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
  83. Prammananan T, Sander P, Brown BA, Frischkorn K, Onyi GO, Zhang Y, Böttger EC, Wallace RJ Jr. A single 16S ribosomal RNA substitution is responsible for resistance to amikacin and other 2-deoxystreptamine aminoglycosides in *Mycobacterium abscessus* and *Mycobacterium chelonae*. J Infect Dis. 1998; 177: 1573-81. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
  84. Maurer FP, Bruderer VL, Castelberg C, Ritter C, Scherbakov D, Bloemberg GV, Böttger EC. Aminoglycoside-modifying enzymes determine the innate susceptibility to aminoglycoside

- antibiotics in rapidly growing mycobacteria. *J Antimicrob Chemother* 2015; 70: 1412-9. [\[PubMed\]](#) [\[Google scholar\]](#)
85. Ramirez A, Ruggiero M, Aranaga C, Cataldi A, Gutkind G, de Waard JH, Araque M, Power P. Biochemical Characterization of  $\beta$ -Lactamases from *Mycobacterium abscessus* Complex and Genetic Environment of the  $\beta$ -Lactamase Encoding Gene. *Microb Drug Resist.* 2017; 23: 294-300. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
86. Thomson RM, Carter R, Tolson C, Coulter C, Huygens F, Hargreaves M. Factors associated with the isolation of nontuberculous mycobacteria (NTM) from a large municipal water system in Brisbane, Australia. *BMC Microbiol* 2013; 13:89. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
87. Andrew J. *Mycobacterium abscessus* suggestions for infection prevention and control (Interim guidance – October 2013). Cystic Fibrosis trust *Mycobacterium abscessus* infection Control Working Group, Cystic Fibrosis Trust, London, UK; 2013.

**Como citar este artículo:** Ramírez A, Araque M. Patógenos emergentes multirresistentes: complejo *Mycobacterium abscessus*. *Avan Biomed* 2017; 6: 203-15.



Avances en Biomedicina se distribuye bajo la Licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-CompartirIgual 3.0 Venezuela, por lo que el envío y la publicación de artículos a la revista son completamente gratuitos.

## El boro, un elemento benéfico que ayuda a prevenir la osteoporosis en el humano: una revisión de literatura

### (Boron, a beneficial element that helps prevent osteoporosis in human: A literature review)

José Ramón Vielma <sup>1,2</sup>✉, David Picón-Borregales <sup>3</sup>, María Alicia Vergara <sup>3</sup>, Pablo Eligio Carrero <sup>3</sup>, Luis Vicente Gutiérrez-Peña <sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> Laboratorio de Análisis Químico (LAQUNESUR), Universidad Nacional Experimental Sur del Lago "Jesús María Semprum" (UNESUR), Santa Bárbara de Zulia, estado Zulia, Venezuela.

<sup>2</sup> Laboratorio de Fisiología de Parásitos, Centro de Biofísica y Bioquímica (CBB), Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas (IVIC), Altos de Pipe, estado Miranda, Venezuela.

<sup>3</sup> Laboratorio de Espectroscopia Molecular, Facultad de Ciencias, Universidad de Los Andes (ULA), Mérida, estado Mérida, Venezuela.

Recibido: 21 de Marzo de 2017.

Aceptado: 29 de Junio de 2017.

Publicado online: 25 de Septiembre de 2017.

[REVISIÓN]

PII: S2477-9369(17)06028-R

#### Resumen (español)

El objetivo de la presente revisión es señalar el posible vínculo del boro con la osteoporosis. El boro es un elemento que es esencial para las plantas; no obstante, su importancia como nutriente esencial en animales todavía no ha sido aceptada y sigue siendo objeto de discusión entre la comunidad científica. Tanto en plantas como en animales, el boro es capaz de formar enlaces puentes di-ésteres con grupos cis-diol; y una de sus funciones en el metabolismo del hombre es la hidroxilación de la vitamina D hasta su forma activa que es el Calcitriol. Esta reacción es realizada, en las mitocondrias de las células de los riñones en donde además de un suministro continuo de boro, se requiere de la presencia del oxígeno, magnesio, NADPH y el citocromo P450. Al ser un elemento que el cuerpo humano no puede sintetizar, su ingestión a través de agua y alimentos es muy importante. Parece existir una relación entre la osteoporosis (una enfermedad crónica, silente y tratable quimioterapéuticamente) y los niveles de boro. La suplementación del boro a la dieta sobre la ingesta dietética estimada de 2 mg/día simula la acción de la terapia de reemplazo hormonal, ayuda a la consolidación de fracturas, entre otros beneficios. Sin embargo, tratar de dilucidar la etiología de una enfermedad multifactorial como la osteoporosis es tarea ardua en materia de investigación y el posible vínculo de los elementos trazas o ultratrazas es una hipótesis aún por abordar.

#### Palabras clave (español)

*Osteoporosis, boro, fisiopatología, terapéutica, calcio, magnesio, fósforo.*

#### Abstract (english)

The aim of the present review is to point out the possible link between boron and osteoporosis. Boron is an element that is essential for plants; however, its importance as an essential nutrient in animals has not yet been accepted and is still being discussed by the scientific community. In both plants and animals, boron is able to form di-esters bridges with cis-diol groups; and one of its functions in the metabolism of human is the hydroxylation of vitamin D until its active form, the Calcitriol. This reaction is performed in the mitochondria of kidney cells where, in addition to a continuous supply of boron, the presence of oxygen, magnesium, NADPH and cytochrome P450 is required. Being an element that the human body cannot synthesize, its ingestion through water and food is very important. There seems to be a relationship between osteoporosis (a chronic,

silent and chemotherapeutically treatable disease) and boron levels. Boron supplementation to the diet over the estimated dietary intake of 2 mg/day simulates the action of hormone replacement therapy, helps in the consolidation of fractures, among other benefits. However, attempting to elucidate the etiology of a multifactorial disease such as osteoporosis is an arduous task in research, and the possible link of traces or ultratraces elements, is a hypothesis yet to be addressed.

### Keywords (english)

*Osteoporosis, boron, pathology, therapeutics, calcium, magnesium, phosphorus.*

## Introducción

La osteoporosis constituye un problema de salud pública a nivel mundial, siendo considerada por algunos autores como la enfermedad del siglo (1-5), esta enfermedad del metabolismo óseo se caracteriza por la pérdida de masa y fuerza ósea, lo que resulta en un mayor riesgo de fracturas, particularmente en personas mayores de 45 años (6). Existe alta variación en la incidencia de fracturas causadas por la osteoporosis alrededor del mundo, y en países de América del Norte, Europa y Oceanía, aun cuando el mayor aumento en la incidencia de fracturas de cadera ocurrió en la segunda mitad del siglo XX, poco después se estabilizó e incluso ha disminuido en los últimos veinte años. En contraparte, en países en vías de desarrollo, particularmente del continente asiático, la incidencia de fracturas causadas por la osteoporosis se han incrementado (7).

En Venezuela la información que existe con relación a la incidencia de osteoporosis es escasa, al respecto, un reporte realizado en 2003 sugiere que el 10% de la población mayor de 70 años tenía una densidad mineral ósea dentro del rango de referencia considerado como adecuado (8). En 1988, se fundó la Unidad de Investigaciones Clínicas UNILIME en el Hospital Universitario Dr. Ángel Larralde del Instituto Venezolano de los Seguros Sociales (IVSS) y la Universidad de Carabobo (UC) en Valencia, estado Carabobo. Esto permitió obtener un mejor conocimiento sobre la epidemiología de la enfermedad en Venezuela donde hoy se sabe que de la población total mayor de 50 años, 40% presentan osteopenia y 25% tienen osteoporosis.

El boro (B) es un elemento esencial para las plantas y su esencialidad en el hombre se encuentra en discusión, su principal vía de ingreso al organismo es la digestiva, principalmente a través de la ingesta de frutas, vegetales, agua y de algunos productos de origen animal. También puede ingresar por vía respiratoria y su absorción por la piel es cuestionable, a parte su absorción gastrointestinal en general es rápida y completa, aunque depende del tipo de compuesto

ingerido. Una vez absorbido el B es distribuido por vía sanguínea al hígado, piel, huesos, bazo, corazón y riñón; se elimina fundamentalmente a través de la orina y en pequeñas cantidades por el tracto gastrointestinal (9-20).

En cuanto al metabolismo óseo, se ha señalado la interacción del B con minerales como el calcio (Ca), el magnesio (Mg), y otras formas biológicas como el colecalciferol y las hormonas esteroideas como el 17- $\beta$ -estradiol (9-10, 20-22). En el cuerpo humano el B es necesario para convertir la vitamina D hasta su forma activa conocida como Calcitriol (22), interviene en el crecimiento normal, en la consolidación de fracturas, en la calcificación adecuada (10, 20-21). Su déficit está relacionado con el crecimiento defectuoso y la osteoporosis, artritis y problemas de calcificación (20).

El objetivo del presente trabajo es describir la relación del boro con la osteoporosis; así como destacar las principales técnicas empleadas para la cuantificación de este elemento en muestras de seres humanos.

## La osteoporosis como enfermedad del siglo

La osteoporosis se define, por consenso internacional, como "una enfermedad sistémica del esqueleto caracterizada por masa ósea baja y deterioro de la micro-arquitectura del tejido óseo, con un consecuente incremento en la fragilidad ósea" (23). Es uno de los problemas más frecuentes y se considera uno de los más importantes en salud pública a nivel mundial (24). Una de cada tres mujeres mayor de 65 años va a tener una fractura vertebral osteoporótica (cifras estimadas); y en mayores de 75 años, una de cada tres mujeres y uno de cada seis hombres tendrá una fractura de cadera osteoporótica. La mortalidad asociada a las fracturas de cadera es de 10-20% en el primer año y un 30% de los que sobreviven sufren incapacidad severa (25).

Como principal estrategia de prevención se tiene una adecuada alimentación, exposición solar, ingesta de calcio y otros minerales (indicados por el clínico) y un adecuado diagnóstico (26). La técnica

empleada para el diagnóstico de la osteoporosis es la densitometría ósea. Mide densidad mineral ósea y recibe también la designación de absorciometría de rayos X de energía dual o DXA, utiliza una dosis muy pequeña de radiación ionizante para producir imágenes del interior del cuerpo (generalmente la parte inferior de la columna y las caderas) para medir la pérdida ósea. Es el criterio empleado por el clínico para evaluar el riesgo de desarrollar fracturas en hombres y mujeres. Las principales ventajas incluyen: su simplicidad, es rápida, y no invasiva. La medición de la densidad mineral ósea (BMD, acrónimo en inglés) puede expresarse en términos absolutos (medidos en  $\text{g}/\text{cm}^3$ ) o relativos como puntaje T o puntaje Z (T-Score o Z-Score, respectivamente). El puntaje T representa la BMD expresada como el número de desviaciones estándar (DE) por debajo de la media del valor de la BMD de un adulto joven, de 20-39 años. Los criterios diagnósticos propuestos por la Organización Mundial de la Salud (WHO), son los siguientes:

- Normal: Cuando el puntaje T es superior a -1 DE.
- Osteopenia: Si el puntaje T se sitúa entre -1 y -2,5 DE.
- Osteoporosis: Cuando el puntaje T es inferior a -2,5 DE.
- Osteoporosis establecida: Cuando el puntaje T corresponde a osteoporosis (se cumple el requisito anterior) y hay fracturas (27).

Una vez establecida la enfermedad se recurre al tratamiento quimioterapéutico con el objeto de buscar la mejora en la calidad de vida de los pacientes. El tratamiento de la osteoporosis tradicionalmente se ha realizado con el uso de los bifosfonatos. Éstos son fármacos inhibidores de la resorción ósea, cuya estructura química es relativamente simple, ya que están formados por dos moléculas de fosfato, unidas a un átomo de carbono. Son considerados análogos sintéticos de los pirofosfatos inorgánicos. La adición de un grupo amino a una de las cadenas, ha permitido la síntesis de bifosfonatos más potentes, que pueden utilizarse por vía oral en administración semanal o mensual (alendronato, risedronato e ibandronato) o por vía intravenosa (pamidronato, ibandronato y zoledronato). El uso prolongado de éstos ha generado efectos secundarios no deseados en algunos de los pacientes. Otras alternativas incluyen el uso de la teriparatida, el denosumab y del ranelato de estroncio (26).

## **2. Determinación de boro en matrices biológicas**

La determinación de B en suelo, plantas y muestras derivadas de seres humanos como suero o plasma, orina y huesos puede ser realizada por una diversidad de técnicas analíticas que han mejorado con los avances en la instrumentación. Así se han descrito protocolos por espectroscopia de absorción atómica y emisión de llama (AAS y AES), espectrometría de absorción atómica con atomización electrotérmica (ETAAS), análisis de activación de neutrones (NAA), espectroscopia con plasma acoplado inductivamente (ICP-AES), espectrometría de masas (MS) y espectrofotometría (28).

La determinación del elemento por las técnicas AAS y AES generalmente requiere la separación del B de la matriz de la muestra, para obtener resultados adecuados (29). Estas técnicas presentan problemas por el efecto memoria, las interferencias, la desviación de la calibración, el ruido de fondo y su sensibilidad es a menudo pobre para muchas de las aplicaciones en la determinación y cuantificación de este elemento no metálico (30). A pesar que las técnicas NAA no son destructivas y tienen la capacidad de analizar muestras sólidas como muestras de hueso, exigen el acceso a un reactor nuclear y consumen mucho tiempo lo que las hace imprácticas, además que no tienen la sensibilidad requerida para la determinación del B en matrices biológicas (28).

Las limitaciones existentes para las determinaciones de B, se han mejorado con la introducción de técnicas de detección muy sensibles como ICP-MS e ICP-AES. Algunos desarrollos metodológicos para las determinaciones de B empleando ICP-AES se han aplicado en el análisis de plantas (31), suelos (32) y con especial interés en muestras humanas (33). La ventaja del ICP-MS sobre otras técnicas son una mayor sensibilidad, límites de detección más bajos y mediciones simultáneas de concentraciones de B y de las proporciones de los isótopos del metaloide ( $^{11}\text{B}$  a  $^{10}\text{B}$ ). No obstante, la desventaja de las técnicas acopladas a un sistema de ICP está en la introducción de la muestra al sistema de detección, lo que implica un tratamiento apropiado de esta para eliminar la mayoría de los componentes de la matriz lo que incrementa el tiempo de análisis, los costos y la posibilidad de contaminación de las muestras.

Respecto al análisis de muestras de humanos, Vielma y col., en el año 2012 (33) determinaron por vez primera en Venezuela, el B en muestras de orina por ICP-AES. En este caso fue importante considerar las fuentes potenciales de contaminación: vidrio (vasos de precipitado, pipetas, nebulizadores, filtros de aire, fibra de vidrio), productos de limpieza (detergentes, jabones,

antisépticos, insecticidas), cerámica, metales, pues las concentraciones de B en muestras biológicas de humanos están en el orden de  $\mu\text{g/L}$  o partes por billón (ppb) (34-35). Para el tratamiento de las muestras se siguió el protocolo descrito por Hunt, 1997 (36) y Armstrong y col., 2000 con modificaciones menores (14). La metodología desarrollada proporcionó un límite de detección de  $3 \mu\text{g/L}$ .

Otra técnica muy utilizada para determinar B es la espectrofotometría debido a lo sencillo del instrumental y al bajo costo, es una de las herramientas más versátiles en el análisis químico. La mayoría de las metodologías para determinar B por espectrofotometría se fundamenta en la formación de un complejo coloreado o fluorescente con el B. Algunos de los reactivos más utilizados incluyen: la curcumina, el azul de metileno, la quinalizarina, el cristal violeta, el ácido cromotrópico, el ácido carmínico y la azometina-H (28). Los métodos que emplean la azometina-H son más rápidos, sencillos, sensibles y convenientes en comparación con otras técnicas para la determinación de B en suelo, plantas y muestras humanas. La principal limitación de esta metodología es que la muestra debe ser incolora para evitar interferencias en la formación del complejo coloreado. En algunos casos es necesaria una separación previa del B del resto de la muestra para realizar el análisis. En este sentido, Carrero y col., en el año 2005 (28) desarrollaron un sistema de flujo continuo para la determinación de B en muestras de suelos y plantas con detección espectrofotométrica utilizando el complejo de azometina-H-boro. Previa estandarización del sistema de inyección (37) y con el propósito de evitar las interferencias de los contaminantes presentes en las muestras y aumentar la sensibilidad, el B se separó en línea de la matriz por generación de la especie volátil borato de metilo. De esta manera, obtuvieron límite de detección de  $0,05 \mu\text{g mL}^{-1}$  y una precisión de 2,6% (R.S.D. %). Empleando esta metodología, Malavé y col., en el año 2009 (38) determinaron el contenido de B en plantaciones de café (*Coffea arabica* L.) y en suelos en las localidades de Santa Cruz de Mora (estado Mérida) y Caripe (estado Monagas) durante la época de cosecha para determinar el contenido de B sin el suministro de algún aditivo contentivo del elemento en estudio. El contenido del elemento en las muestras de frutos y hojas fue  $24,96 \pm 2,39$  y  $75,86 \pm 2,79 \mu\text{g. g}^{-1}$  de masa seca (Santa Cruz de Mora) y  $9,56 \pm 1,12$ ;  $29,08 \pm 2,15 \mu\text{g. g}^{-1}$  masa seca (Caripe) respectivamente, los cuales muestran diferencias significativas en el contenido de B tanto entre localidades como entre tejidos ( $p < 0,001$ ), mientras que en suelos fueron  $9,08 \pm 1,38 \mu\text{g. g}^{-1}$  (Santa Cruz de Mora) y  $4,42 \pm 0,95 \mu\text{g. g}^{-1}$  de masa seca

(Caripe), los cuales mostraron diferencias entre localidades ( $p < 0,001$ ).

Burguera y col., en el año 2001 (39) determinaron las concentraciones de B en muestras de hueso, orina y sangre completa por espectroscopia de absorción atómica con atomización electrotérmica. En condiciones optimizadas, el límite de detección fue de  $60 \mu\text{g. L}^{-1}$ . Los niveles de B determinados en muestras de sangre completa, orina y cabeza de fémur de pacientes con osteoporosis estuvo de acuerdo con valores previamente reportados en la literatura.

Mediante espectroscopia de Raman el grupo de Soriano-Ursúa (40) en el año 2013 evaluaron la toxicidad aguda de los ácidos que contienen B en su estructura química, entre ellos podemos mencionar al ácido bórico y al ácido 3-tienil-borónico empleando una dosis letal 50 ( $\text{LD}_{50}$ , acrónimo en inglés) de cada compuesto utilizado en especímenes de tejido cerebral de ratones machos de la cepa CD1. Varios aspectos son interesantes de este trabajo: la baja toxicidad de los ácidos que contienen B aún empleando altas dosis de hasta  $100 \text{ mg/Kg}$  de peso corporal para todos los compuestos evaluados, excepto el ácido 3-tienil-borónico. Si la ingesta dietética de B esta estimada sobre los 2 mg diarios para los seres humanos, un aporte mayor a este valor podría constituir un aporte constante del elemento con efectos benéficos para la salud o bien ser explotados como motivos o moléculas para el desarrollo racional de nuevas drogas en diversas enfermedades sin comprometer la salud de los pacientes.

### Relación del boro y la osteoporosis

Malavé-Acuña y Carrero-Molina en 2007 (41) sostienen que aunque desde hace nueve décadas se demostró la esencialidad del B en la nutrición de las plantas, su participación en los procesos bioquímicos relacionados con el crecimiento de estas es todavía es poco conocido. En relación con esto, los resultados de las investigaciones recientes sugieren que este elemento está involucrado en la preservación de la estructura de la pared celular y en diferentes reacciones metabólicas de las plantas. Con relación a esta última función, algunos investigadores consideran que el papel principal que juega el B es estabilizar las moléculas de importancia biológica mediante la formación de puentes di-ésteres con grupos cis-diol (42). La capacidad particular del átomo de B radica en su química, la cual no sería posible para otros átomos tales como el fósforo (P) o el azufre (S), que aunque puedan formar uniones a través de puentes di-ésteres, la

estructura molecular resultante es inestable debido a su una alta carga electrónica que es común de los átomos más pesados (41).

### **Evidencias en animales de experimentación**

A finales de la década de los 80s, Nielsen y col (43) condujeron algunos estudios donde evaluaron el efecto del B, magnesio (Mg) y manganeso (Mn) en ratas macho Sprague-Dawley alimentadas con dietas altas en aluminio (Al). Los tres elementos influenciaron de formas distintas las respuestas de las ratas al alto contenido de Al. En este sentido el aluminio fue más tóxico cuando la dieta de boro no fue tan baja. Este mismo año, este mismo grupo de investigadores Nielsen y col., (44) aportaron datos adicionales del papel que desempeña el B en el metabolismo del sistema óseo en animales y su relación con el calcio (Ca), fósforo (P) y Mg acumulado en los huesos. Por otra parte, en ratas macho Sprague-Dawley con problemas de hipertensión arterial se determinó que cuando la deficiencia de Mg fue tan alta como para causar síntomas típicos de su déficit, se encontró una interacción significativa entre el B y el Mg. Este hecho se asoció con que el déficit de uno de los elementos condujo a que los signos de deficiencia del otro fueran más marcados. Esto fue más evidente cuando la dieta no fue suplementada con metionina y además contenía altos niveles de arginina. Una alta ingesta de B de 3 mg/día no fue tóxica para los animales, evidenciando efectos fisiológicos benéficos sobre el crecimiento, peso corporal y las concentraciones de Mg óseo, apoyando la hipótesis inicial de este grupo de investigadores que el B es un nutriente esencial para la rata.

Nielsen y Shuler (12) sugirieron que tanto el B como el calcio participan en procesos metabólicos similares, sin embargo, hasta esta fecha no habían dilucidado la naturaleza exacta de dicha interacción. Otro importante aspecto es el efecto del B tanto *in vitro* como *in vivo* sobre la reproducción de los mamíferos (45). Para el estudio de modelos *in vivo* se utilizaron las ratas hembras que se alimentaron con una dieta baja y media (0,04 y 2,00 microgramos de B/g de peso corporal, respectivamente), El B fue administrado a la dieta durante 6 semanas antes de la fecundación y durante todo el embarazo. A este respecto, el resultado de los experimentos realizados sugiere que la dieta baja en B redujo significativamente las concentraciones de algunos marcadores bioquímicos determinados en sangre, hígado y huesos; sin embargo, esto no afectó el crecimiento o desarrollo de los fetos. Para el estudio *in*

*vitro*, en ratas se evaluó el efecto del B sobre el desarrollo de embriones tanto pre y post-implantados. Estos resultados demostraron, que la exposición materna a una dieta baja en B por 10, 12 y 16 semanas resultó en una merma de las células blastocistos porque hubo un mayor número de blastocistos degenerados. La conclusión final de este trabajo fue que la deficiencia de B en roedores afecta el crecimiento y desarrollo en la etapa embrionaria.

Como habíamos señalado con anterioridad (40) diferentes compuestos de B poseen diferentes efectos biológicos. El trabajo de Price y col., (46) evaluó la toxicidad del no metal sobre grupos de 60 ratas de la cepa Sprague-Dawley desde la concepción hasta los 20 días de gestación frente a concentraciones de ácido bórico desde menos de 0,35 hasta 25 mg de B/Kg de peso corporal por día. La toxicidad post-natal persistió solo en el grupo tratado con la mayor concentración de 25 mg de B/Kg de peso corporal por día. Las concentraciones de B en sangre materna estuvieron inversamente correlacionadas con el peso corporal fetal y estuvieron significativamente elevadas en todos los grupos expuestos al ácido bórico.

Otro aspecto interesante es la fuente de B administrada. A este respecto, en un trabajo realizado con ratas se determinó que la absorción percutánea del ácido bórico en animales es posible (47), por ésta razón los trabajos de Nielsen y col., (12, 43-45) administran el B en su estado elemental o asociado a otros elementos químicos. En dos experimentos realizados en 96 cerdos Nielsen y col., (14) demostraron que la suplementación con B en la dieta de cerdos destetados, mejora su eficiencia alimenticia, la dureza de su estructura ósea y modifica los metabolitos lipídicos plasmáticos. Con base en estos resultados, Nielsen (48) decidió evaluar el efecto de incluir aceite de canola y de coco a una concentración de 75 g/Kg, combinado a una dieta baja o adecuada en B. Los minerales asociados con la matriz orgánica ósea en la tibia como el cinc (Zn) y el potasio (K), se incrementaron con la suplementación adecuada del B. Los fosfolípidos plasmáticos disminuyeron debido a la privación de B en las ratas hembras, pero no en los machos. El colesterol plasmático disminuyó en los machos suplementados con B cuando el aceite de canola se sustituyó por el de coco. Además se determinó que una dieta rica en ácido alfa-linolénico omega-3 ayuda a mejorar la dureza del fémur cuando el B en la dieta es menor al valor considerado como suficiente (3 mg/Kg). Al profundizar en los mecanismos bioquímicos implicados en esta respuesta, se determinó que tanto el B como los ácidos grasos omega-3 al ser incluidos en la dieta influyen positivamente en el metabolismo del cuerpo de los

animales. Además, se encontró una interacción altamente significativa entre estas dos sustancias bioactivas, esto indica que el aumento o disminución de una de ellas afecta la función del compuesto. Los hallazgos con respecto a como la ingesta de B y ácidos grasos omega 3 influyen en la concentración de colesterol total en plasma y del colesterol en el cerebro, el glutatión y 8-iso-PGF2- $\alpha$  en ratas sugieren que esto ocurre porque ambos afectan el metabolismo oxidativo y actúan a nivel de la membrana celular (49).

Recientemente se ha podido demostrar que el B aumenta la fuerza y modifica la composición mineral de los huesos en conejos hembras de la cepa New Zealand alimentados as con una dieta de alta energía (11,76 MJ y cantidades crecientes desde 3,88-50,0 mg de B/kg) (50). En este mismo modelo animal en el año 2015 se determinó que aunque la ingesta de B no afectó la estructura, densidad y dureza de los dientes, el aumento de la ingesta del B alteró la composición mineral de los dientes y en cantidades moderadas, tuvo efectos beneficiosos sobre el hueso alveolar circundante (51).

#### Evidencias en seres humanos

Nielsen y col., en 1987 (22) encuentran diferencias significativas para las variables calcio total, Mg total y P en muestras de orina de 24 horas en mujeres posmenopáusicas, que recibieron suplementos de B en su dieta (3mg/día). El grupo de estudio estuvo constituido por 13 mujeres posmenopáusicas con edades comprendidas entre 48 y 82 años de edad. La suplementación con B marcadamente elevó las concentraciones séricas de  $17\beta$ -estradiol y testosterona; la elevación fue más marcada cuando el Mg en la dieta fue bajo. Para el año 1992 Nielsen, Mullen y Gallagher (52) en 14 seres humanos con más de 45 años de edad: 4 hombres, 4 mujeres posmenopáusicas, 5 mujeres posmenopáusicas que recibieron terapia de reemplazo hormonal y 1 mujer premenopáusica, lograron demostrar que el B aumenta y mimetiza algunos de los efectos de la ingestión de estrógenos en mujeres posmenopáusicas, al suministrar una dieta con un contenido de B de 0.25 mg/2000 Kcal durante 63 días y compararlo con los resultados obtenidos después de suministrar una dieta con un alto contenido de B (3mg/d por 49 días).

Para el año 1994 Nielsen (9) demostró en 12 mujeres posmenopáusicas que fueron alimentadas con una dieta que proporcionó 0,25 mg de B/2000 kcal durante 119 días, y luego se les dio la misma dieta, pero con un suplemento de B de 3 mg de boro/día durante

48 días, mayores niveles de Superóxido Dismutasa eritrocítica, Ceruloplasmina sérica y cobre (Cu) plasmático durante la suplementación alta con B, que en el grupo de agotamiento del no metal. Sin embargo otros resultados podrían resultar contradictorios en el modelo humano, para el año 2004 Nielsen (58) demostró que el consumo de una dieta ordinaria, pero deficiente en Mg, resultó en un balance negativo de Mg y que esto puede afectar el metabolismo del calcio, el K y el colesterol. En este último contexto evaluado el B no tuvo un efecto obvio sobre la respuesta a la carencia o déficit del Mg.

En Venezuela, Vielma y col., (33) al realizar un estudio clínico en donde compararon 11 mujeres posmenopáusicas sin osteoporosis (grupo I) contra un grupo de 34 mujeres posmenopáusicas con osteoporosis (grupo II) encontraron diferencias significativas con respecto al índice de excreción boro/creatinina y fósforo/creatinina entre éstos dos grupos ( $p < 0,05$ ). Es importante señalar, que de las 34 de pacientes del grupo II dos padecían hipertiroidismo, dos hipotiroidismo y una hiperparatiroidismo; además todas negaron consumir alcohol o tabaco. Con respecto a la concentración de Creatininina, P, Ca y Mg total en el suero de las mujeres posmenopáusicas con y sin osteoporosis no hubo diferencias significativas entre los grupos I y II. Se intentó determinar la concentración de calcio iónico y de pH sanguíneo por potenciometría de electrodo de ión selectivo pero no se logró la estandarizar esta técnica (33-34).

#### Implicaciones bioquímicas y consideraciones finales

No existe un consenso internacional sobre la cantidad de B que deba ser ingerido por los seres humanos al corto, mediano o largo plazo para evidenciar un efecto benéfico sobre la salud ósea o articular. Sus posibles efectos benéficos son discutidos en modelos de osteoporosis y de osteoartritis, sin resultados concluyentes hasta ahora. Lo que se tiene claro es que un consumo sobre la ingesta dietética diaria, aportaría suficiente cantidad del no metal para cumplir su papel fisiológico en las mitocondrias de los riñones (26).

**221**

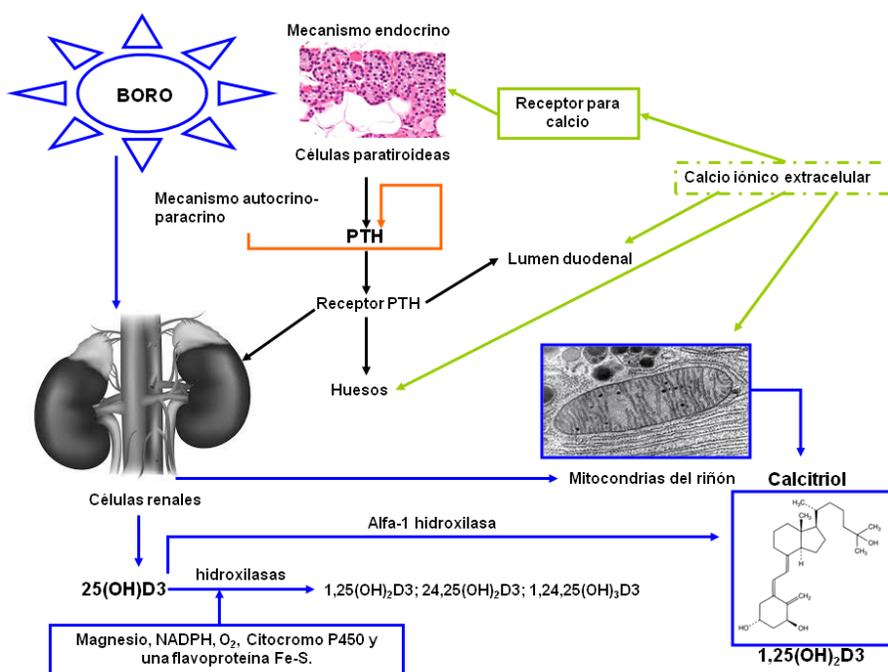
Los resultados obtenidos hasta la presente fecha en modelos animales *in vitro* como *in vivo*, indican que el B es un elemento bioactivo, y que bajo una ingesta diaria de al menos 3 mg/día ayuda a mejorar el crecimiento óseo, el funcionamiento del sistema nervioso central, previene la artritis y regula el funcionamiento de algunas hormonas (15). En la Figura 1, se presenta en esquema la interacción del B con la

Hormona Paratiroidea (PTH), la Osteocalcina, el calcio total, el calcio iónico, P, Mg y la vitamina D.

En la homeóstasis del calcio y del metabolismo óseo participan tres hormonas principales: la PTH, la Calcitonina y el Calcitriol. La PTH es un polipéptido de 84 aminoácidos, que se sintetiza en las células paratiroideas y su secreción es función de la concentración de calcio iónico y en menor proporción por el Mg (53-55). Bajo condiciones fisiológicas del cuerpo humano, el calcio iónico representa un 55% del valor del calcio total (53). La PTH actúa para conservar el calcio corporal e incrementar la concentración de calcio iónico del líquido extracelular. También

efectos importantes en el metabolismo del sistema óseo (56).

La vitamina D circulante o colecalciferol es captada por el hígado e hidroxilada en el carbono 25 para formar el 25-(OH)-calciferol, calcidiol o 25-(OH)-D3. Esta es la principal forma circulante de la vitamina D y su cuantificación se considera un índice con el cual se puede determinar el estatus corporal de ésta vitamina (56-58). El metabolito 25-(OH)-D3 no es la forma activa de la vitamina D; en el riñón las enzimas hidroxilasas, se encargan de catalizar la transferencia de un grupo hidroxilo (OH) al 25-(OH)-D3, para formar: 1,25-(OH)<sub>2</sub>-D3, 24,25-(OH)<sub>2</sub>-D3 y 1,24,25-(OH)<sub>3</sub>-D3.



**Figura 1. Papel del boro en el organismo humano.** El B participa en la homeóstasis del Ca, donde interviene la PTH, sensible a los cambios en las concentraciones de Ca iónico en el medio extracelular, además en conjunto al NADPH, el citocromo P450, el Mg y el oxígeno molecular favorecen la hidroxilación del 25-(OH)-D3 en mitocondrias para formar 1,25-(OH)<sub>2</sub>-D3, en una reacción catalizada por la  $\alpha$ -1-hidroxilasa. Tomado y modificado de Hunt y col., 1997 (67); Mora y col., 2000 (33); Vielma y col., 2012 (34); Vielma y col., 2016 (26).

promueve su reabsorción desde el esqueleto e incrementa la tasa de formación del Calcitriol en el riñón. La PTH, a su vez, acelera la tasa de absorción del calcio en el tracto gastrointestinal. Además, desempeña un papel permisivo en la acción de la PTH sobre el hueso (y posiblemente sobre el riñón). Por su parte, la Calcitonina inhibe la resorción ósea. Aunque éstas son las hormonas principales de la homeóstasis del calcio, otras como la hormona del crecimiento (GH), la somatomedina, las hormonas tiroideas (T3, T4, TSH y TRH), los estrógenos y la insulina también tienen

Representando el calcitriol, la forma hormonalmente activa de la vitamina D implicada en la homeóstasis del metabolismo fósforo-cálcico. La hidroxilación del 25-(OH)-D3 en el carbono 1, ocurre en las mitocondrias de las células del riñón donde por acción de la enzima  $\alpha$ -1-hidroxilasa, con requerimiento de NADPH, oxígeno molecular, Mg, el citocromo P450 y una flavoproteína que contiene hierro y azufre. Es a este nivel donde se ha sugerido la participación del B, favoreciendo la hidroxilación del 25-(OH)-D3 para formar el 1,25-(OH)<sub>2</sub>-D3 (10-11, 26, 33-34, 59). Son muy pocos los trabajos a

nivel mundial que reseñan la importancia del B en el organismo humano y esto es de vital importancia para la salud colectiva, porque podría señalar que la adecuada nutrición, además de una adecuada exposición solar, son factores claves para una adecuada salud ósea. La suplementación con vitamina D incluso durante el embarazo es una práctica importante en países europeos, donde sus habitantes son proclives a déficit de ésta.

Con respecto al Mg se puede afirmar que posee efectos similares a los del calcio iónico pero a mayores concentraciones. Bajas concentraciones de calcio iónico estimulan la síntesis y la secreción de la PTH, mientras que las concentraciones de calcio total inhiben ambos procesos aunque no completamente. Debido a que los niveles de PTH están en función de la calcemia es conveniente la determinación simultánea de calcio total, optimizando los resultados con la medida de calcio iónico y del Mg. Sin embargo no debemos olvidar que la edad y el sexo también influyen en los niveles de la PTH. El Calcitriol, tiene un efecto sobre la síntesis de PTH, regulando la concentración de pre-pro-PTH en el tejido paratiroideo (60-61).

En consecuencia, cuando el hueso se daña como ocurre en enfermedades crónicas y silentes como la osteoporosis, el B se elimina por la orina, igual fenómeno sucede con el fósforo (33-34), afectando el metabolismo mineral y hormonal en seres humanos y animales. La deficiencia en la ingesta dietética diaria IDD (estimada en 2 mg/día) de B a partir de los alimentos como: las fresas, el aguacate, la ciruela, el albaricoque, los frutos secos, el vino y del agua, está relacionada con el crecimiento defectuoso de los huesos (efecto aún no comprobado) e incluso con la osteoporosis (20, 62-63). No obstante persisten las controversias sobre los resultados obtenidos por diferentes investigadores en el modelo humano (59).

Debido al bajo número de pacientes, controles e incluso voluntarios incluidos en los estudios clínicos sobre el efecto del B en la osteoporosis, no es posible hasta ahora arribar a conclusiones definitivas; sin embargo, los resultados obtenidos en animales de

experimentación (ratas, cerdos y conejos) apuntan hacia un papel muy relevante del B en el metabolismo mineral y de allí sugerir su posible vínculo a la osteoporosis. La homeostasis del boro en el plasma es dinámica, por lo que resulta difícil evidenciar diferencias de este no metal en esta muestra, entre individuos alimentados con una dieta pobre, adecuada o alta en boro. De igual forma es difícil acceder o poder controlar todas las posibles fuentes de alimentos que contengan boro y realizar seguimientos a largo plazo (años) debido a que la osteoporosis se presenta por regla general después de los 45 años en el ser humano (59).

Debido a que la carencia de B en la dieta induce hiperinsulinemia en ratas con déficit de vitamina D, Bakken y Hunt (64) evidenciaron en ratas macho Sprague-Dawley que cantidades fisiológicas de B podrían ayudar a reducir la cantidad de insulina requerida para mantener los niveles de glucosa en plasma. Estos resultados amplían los mecanismos fisiológicos por los cuales el B pudiese participar en el metabolismo óseo, por el destacado papel de la insulina en los huesos.

Antes de finalizar el trabajo queremos destacar el papel de compuestos derivados de B sobre receptores estrogénicos y androgénicos. En el año 2012 el grupo de Ohta, Ogawa y Endo (65) sintetizan un derivado fluorinado del bisfenol-o-carborano, designado como BE310, un nuevo candidato a modulador de receptor estrogénico selectivo como potencial agente anti-osteoporosis. Más recientemente el grupo de Watanabe y col., en el año 2016 (66) sintetizan un nuevo análogo carborano designado como BA321 que se enlaza al receptor androgénico y a los receptores estrogénicos ERs, ER $\alpha$  y ER $\beta$  con potencial uso como modulador de receptor androgénico selectivo para la osteoporosis en los hombres.

#### Conflictos de interés

Los autores declaran no tener ningún conflicto.

1. Eastell R, O'Neill TW, Hofbauer LC, Langdahl B, Reid IR, Gold DT, Cummings SR. Postmenopausal osteoporosis. *Nat Rev Dis Primers* 2016; 2: 16069. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
2. Thulkar J, Singh S, Sharma S, Thulkar T. Preventable risk factors for osteoporosis in postmenopausal women: Systematic review and meta-analysis. *J Midlife Health* 2016; 7: 108-13. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
3. Dutta D, Dharmshaktu P, Aggarwal A, Gaurav K, Bansal R, Devru N, Garga UC, Kulshreshtha B. Severity and pattern of bone mineral loss in endocrine causes of osteoporosis as compared to age-related bone mineral loss. *J Postgrad Med* 2016; 62: 162-9. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
4. Chao AS, Chen FP, Lin YC, Huang TS, Fan CM, Yu YW. Application of the World Health Organization Fracture Risk Assessment Tool to predict need for dual-energy X-ray absorptiometry scanning in postmenopausal women. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2015; 54: 722-5. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
5. Leslie WD, Adler RA, El-Hajj Fuleihan G, Hodsman AB, Kendler DL, McClung M, Miller PD, Watts NB. Application of the 1994 WHO classification to populations other than postmenopausal Caucasian women: the 2005 ISCD Official Positions. *J Clin Densitom* 2006; 9: 22-30. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
6. Pepa GD, Brandi ML. Microelements for bone boost: the last but not the least. *Clin Cases Miner Bone Metab* 2016; 13: 181-5. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
7. Curtis EM, Moon RJ, Harvey NC, Cooper C. The impact of fragility fracture and approaches to osteoporosis risk assessment worldwide. *Bone*. 2017; 26:7-17. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
8. Riera-Espinoza G. Realidad de la osteoporosis en Venezuela. *Informe Médico* 2003; 3: 345-56.
9. Nielsen FH. Biochemical and physiologic consequences of boron deprivation in humans. *Environ Health Perspect* 1994; 102: 59-63. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
10. Nielsen FH. Is boron nutritionally relevant? *Nutr Rev* 2008; 66: 183-91. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
11. Nielsen FH. The justification for providing dietary guidance for the nutritional intake of boron. *Biol Trace Elem Res* 1998; 66: 319-30. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
12. Nielsen FH, Shuler TR. Studies of the interaction between boron and calcium, and its modification by magnesium and potassium, in rats. Effects on growth, blood variables, and bone mineral composition. *Biol Trace Elem Res* 1992; 35: 225-37. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
13. Nielsen FH. Trace and ultratrace elements in health and disease. *Compr Ther* 1991; 17: 20-6. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
14. Armstrong TA, Spears JW, Crenshaw TD, Nielsen FH. Boron supplementation of a semipurified diet for weanling pigs improves feed efficiency and bone strength characteristics and alters plasma lipid metabolites. *J Nutr* 2000; 130: 2575-81. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
15. Nielsen FH. Update on human health effects of boron. *J Trace Elem Med Biol* 2014; 28: 383-7. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
16. Nielsen FH. Should bioactive trace elements not recognized as essential, but with beneficial health effects, have intake recommendations. *J Trace Elem Med Biol* 2014; 28: 406-8. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
17. Hakki SS, Dundar N, Kayis SA, Hakki EE, Hamurcu M, Kerimoglu U, Baspinar N, Basoglu A, Nielsen FH. Boron enhances strength and alters mineral composition of bone in rabbits fed a high energy diet. *J Trace Elem Med Biol* 2013; 27: 148-53. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
18. Haro-Durand LA, Mesones RV, Nielsen FH, Gorustovich AA. Histomorphometric and microchemical characterization of maturing dental enamel in rats fed a boron-deficient diet. *Biol Trace Elem Res* 2010; 135: 242-52. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
19. Nielsen FH, Stoecker BJ. Boron and fish oil have different beneficial effects on strength and trabecular microarchitecture of bone. *J Trace Elem Med Biol* 2009; 23: 195-203. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
20. Volpe SL, Taper LJ, Meacham S. The relationship between boron and magnesium status and bone mineral density in the human. *Magnes Res*. 1993; 6: 291-6. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
21. Labelle D, Jumarie C, Moreau R. Capacitative calcium entry and proliferation of human osteoblast-like MG-63 cells. *Cell Prolif* 2007; 40: 866-84. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
22. Nielsen FH, Hunt CD, Mullen LM, Hunt JR. Effect of dietary boron on mineral, estrogen and testosterone metabolism in postmenopausal women. *FASEB J* 1987; 1: 394-7. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
23. Bouillon R, Burckhardt P, Christiansen C, Fleisch HA, Fujita T, Gennari C, Marin TJ, Mazzuoli G, Melton LJ, Ringe JD, Riis B, Peck WA, Samsioe G, Shulman LE. Consensus Development Conference: Diagnosis, prophylaxis and treatment of osteoporosis. *Am J Med* 1991; 90: 107-110. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
24. Kruger MC, Wolber FM. Osteoporosis: Modern Paradigms for Last Century's Bones. *Nutrients* 2016; 8: E376. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
25. Thulkar J, Singh S, Sharma S, Thulkar T. Preventable risk factors for osteoporosis in postmenopausal women: Systematic review and meta-analysis. *J Midlife Health* 2016; 7: 108-13. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
26. Vielma JR, Carrero PE, Gutiérrez-Peña LV, Delgado Y, Picón-Borregales D, Chirinos RC. Boro y osteoporosis, tratamiento y biomarcadores de metabolismo óseo. 1 era Ed. Editorial Académica Española, 2016.
27. Couto Núñez D, Nápoles Méndez D, Deulofeu Betancourt I. Osteoporosis posmenopausia según densitometría ósea. *Medisan* 2011; 15: 1765-74. [[Google Scholar](#)]
28. Carrero P, Malavé A, Rojas E, Rondón C, de Peña YP, Burguera JL, Burguera M. On-line generation and hydrolysis of methyl borate for the spectrophotometric determination of boron in soil and plants with azomethine-H. *Talanta* 2005; 68: 374-81. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
29. Botelho GMA, Curtius AJ, Campos RC. Determination of boron by electrothermal atomic absorption spectrometry: testing different modifiers, atomization surfaces and potential interferents. *J Anal At Spectrom* 1994; 9: 1263-7. [[Google Scholar](#)]
30. Papaspyrou M, Feinendegen LE, Mohl C, Schwuger MJ. Determination of boron in cell suspensions using electrothermal atomic absorption spectrometry. *J Anal At Spectrom* 1994; 9: 791-5. [[Google Scholar](#)]

31. Novozamsky I, Houba VJG, Van der Lee JJ, Van Eck R, Mignorance MD. A convenient wet digestion procedure for multielement analysis of plant materials. *Commun Soil Sci Plant Anal* 1993; 24: 2595-605. [[Google Scholar](#)]
32. Sun DH, Waters JK, Mawhinney TP. Determination of total boron in soils by inductively coupled plasma atomic emission spectrometry using microwave-assisted digestion. *Commun Soil Sci Plant Anal* 1998; 29: p. 2493-503. [[Google Scholar](#)]
33. Vielma JR, Mora-Mora M, Alarcon-Corredor OM, Hernández G, Linares L, Urdaneta-Romero H, Arévalo González E. Estudio comparativo de la excreción urinaria de boro, calcio, magnesio y fósforo en mujeres posmenopáusicas con y sin osteoporosis. *Invest Clin* 2012; 53: 3-15. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
34. Mora M, Vielma JR, Arévalo E, Alarcón-Corredor OM. Boro en mujeres postmenopáusicas con osteoporosis. [Trabajo especial de grado]. Facultad de Farmacia y Bioanálisis, Universidad de Los Andes, Mérida, Venezuela. 2000.
35. Downing RG, Strog PL, Hovance BM, Northington J. Considerations in the determination of boron at low concentration. *Biol Trace Elem Res* 1998; 66: 3-21. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
36. Hunt C. Measurements of Boron in rodents diets and tissues. In: *Trace elements in laboratory rodents*, (Watson, R. ed.), vol 1, pp. 255-267. CRC Press, Boca Raton, FL; 1997. [[Google Scholar](#)]
37. Carrero P, Burguera JL, Burguera M, Rivas C. A time-based injector applied to the flow injection spectrophotometric determination of boron in plant materials and soils. *Talanta* 1993; 40: 1967-74. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
38. Malavé A, Carrero P, Lemus M, García M. Contenido de boro en plantaciones de café (*Coffea arabica* L.) en dos localidades cafetaleras de Venezuela. *Idesia* (Arica) 2009; 27: 7-12. [[Google Scholar](#)]
39. Burguera M, Burguera JL, Rondón C, Carrero P. Determination of boron in blood, urine and bone by electrothermal atomic absorption spectrometry using zirconium and citric acid as modifiers. *Spectrochimica Acta Part B: Atomic Spectroscopy* 2001; 56: 1845-57. [[Google Scholar](#)]
40. Soriano-Ursúa MA, Farfán-García ED, López-Cabrera Y, Querejeta E, Trujillo-Ferrara JG. Boron-containing acids: preliminary evaluation of acute toxicity and access to the brain determined by Raman scattering spectroscopy. *Neurotoxicology* 2014; 40: 8-15. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
41. Malavé- Acuña AC, Carrero- Molina PE. Desempeño funcional del boro en las plantas. *Revista UDO Agrícola* 2007; 7: 1-14. [[Google Scholar](#)]
42. Bolaños L, Lukaszewski K, Bonilla I, Blevins D. Why boron? *Plant Physiol Biochem* 2004; 42: 907-12. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
43. Nielsen FH, Shuler TR, Zimmerman TJ, Uthus EO. Dietary magnesium, manganese and boron affect the response of rats to high dietary aluminum. *Magnes* 1988; 7: 133-47. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
44. Nielsen FH, Shuler TR, Zimmerman TJ, Uthus EO. Magnesium and methionine deprivation affect the response of rats to boron deprivation. *Biol Trace Elem Res* 1988; 17: 91-107. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
45. Lanoue L, Taubeneck MW, Muniz J, Hanna LA, Strong PL, Murray FJ, Nielsen FH, Hunt CD, Keen CL. Assessing the effects of low boron diets on embryonic and fetal development in rodents using *in vitro* and *in vivo* model systems. *Biol Trace Elem Res* 1998; 66: 271-98. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
46. Price CJ, Strong PL, Murray FJ, Goldberg MM. Developmental effects of boric acid in rats related to maternal blood boron concentrations. *Biol Trace Elem Res* 1998; 66: 359-72. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
47. Nielsen GH. Percutaneous absorption of boric acid from boron-containing preparations in rats. *Acta Pharmacol Toxicol* (Copenh) 1970; 28: 413-24. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
48. Nielsen FH. Dietary fat composition modifies the effect of boron on bone characteristics and plasma lipids in rats. *Biofactors* 2004; 20: 161-71. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
49. Nielsen FH, Penland JG. Boron deprivation alters rat behavior and brain mineral composition differently when fish oil instead of safflower oil is the diet fat source. *Nutr Neurosci* 2006; 9: 105-12. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
50. Hakki SS, Dunder N, Kayis SA, Hakki EE, Hamurcu M, Kerimoglu U, Baspinar N, Basoglu A, Nielsen FH. Boron enhances strength and alters mineral composition of bone in rabbits fed a high energy diet. *J Trace Elem Med Biol* 2013; 27: 148-53. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
51. Hakki SS, SiddikMalkoc, Dunder N, Kayis SA, Hakki EE, Hamurcu M, Baspinar N, Basoglu A, Nielsen FH, Götz W. Dietary boron does not affect tooth strength, micro-hardness, and density, but affects tooth mineral composition and alveolar bone mineral density in rabbits fed a high-energy diet. *J Trace Elem Med Biol* 2015; 29: 208-215. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
52. Nielsen FH, Mullen LM, Gallagher SK. Effect of boron depletion and repletion on blood indicators or calcium status in humans fed a magnesium-low diet. *J Trace Elem Exp Med* 1990; 3: 319-26. [[Google Scholar](#)]
53. Hamann KL, Lane NE. Parathyroid hormone update. *Rheum Dis Clin North Am* 2006; 32: 703-19. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
54. Ito M. Parathyroid and bone. Effect of parathyroid hormone on bone quality. *Clin Calcium* 2007; 17: 1858-64. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
55. Cosman F. Parathyroid hormone treatment for osteoporosis. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2008; 15: 495-501. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
56. Bischoff-Ferrari HA, Stahelin HB. Importance of vitamin D and calcium at older age. *Int J Vitam Nutr Res* 2008; 78: 286-92. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
57. Raso AA, Navarra SV, Li-Yu J, Torralba TP. Survey of vitamin D levels among postmenopausal Filipino women with osteoporosis. *Int J Rheum Dis* 2009; 12: 225-9. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
58. Mata-Granados JM, Cuenca-Acevedo R, Luque de Castro MD, Sosa M, Quesada-Gómez JM. Vitamin D deficiency and high serum levels of vitamin A increase the risk of osteoporosis evaluated by Quantitative Ultrasound Measurements (QUS) in postmenopausal Spanish women. *Clin Biochem* 2010; 43: 1064-8. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
59. Sosa-Baldivia A, Ruiz Ibarra G, Robles-de La Torre RR, Gordillo-Sobrinio G, Tasistro A, Etchevers-Barra JD, Reyna-Santamaría L. Five causes why boron essentially on humans has not been confirmed: A hypothesis. *Integr Food Nutr Metab* 2016; 4: 1-5. [[Google Scholar](#)]
60. Dvorak MM, Riccardi D. Ca<sup>2+</sup> as an extracellular signal in bone. *Cell Calcium* 2004; 35: 249-55. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
61. Broulik P. Calcitonin and his role of calcium-phosphate metabolism. *Cas Lek Cesk* 2010; 149: 285-7. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
62. Woods WG. An introduction to boron: history, sources, uses and chemistry. *Environ Health Perspect* 1994; 102: 5-11. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
63. Brodowska A, Starczewski A, Brodowski J, Szydłowska I, Nawrocka-Rutkowska J. The bone mass density in postmenopausal women using hormonal replacement therapy in relation to polymorphism in vitamin D receptor and estrogen receptor genes. *Gynecol Endocrinol* 2009; 25: 315-23. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
64. Bakken NA, Hunt CD. Dietary boron decreases peak pancreatic in situ insulin

release in chicks and plasma insulin concentrations in rats regardless of vitamin D or magnesium status. *J Nutr* 2003; 133: 3577-83. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

65. Ohta K, Ogawa T, Endo Y. Estrogenic activity of B-fluorinated o-carborane-1,2-bisphenol synthesized via S(N)Ar reaction. *Bioorg Med Chem Lett* 2012; 22: 4728-30. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
66. Watanabe K, Hirata M, Tominari T, Matsumoto C, Endo Y, Murphy G, Nagase H, Inada M, Miyaoura C. BA321, a novel carborane analog that binds to androgen and estrogen receptors, acts as a new selective androgen receptor modulator of bone in male mice. *Biochem Biophys Res Commun* 2016; 478: 279-85. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
67. Hunt CD, Herbel JL, Nielsen FH. Metabolic responses of postmenopausal women to supplemental dietary boron and aluminum during usual and low magnesium intake: boron, calcium, and magnesium absorption and retention and blood mineral concentrations. *Am J Clin Nutr* 1997; 65: 803-13. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

**Como citar este artículo:** El boro, un elemento benéfico que ayuda a prevenir la osteoporosis en el humano: una revisión de literatura. Vielma JR, Picón-Borregales D, Vergara MA, Carrero PE, Gutiérrez-Peña LV. *Avan Biomed* 2017; 6: 216-26.



Avances en Biomedicina se distribuye bajo la Licencia Creative Commons Atribución -No Comercial -Compartir Igual 3.0 Venezuela, por lo que el envío y la publicación de artículos a la revista son completamente gratuitos.



## Diagnóstico prenatal de aneurisma del ductus arterioso (Prenatal diagnosis of ductus arteriosus aneurysm)

Marta Rondón Tapia<sup>1</sup>, Eduardo Reyna-Villasmil <sup>1</sup>✉,

<sup>1</sup>Servicio de Ginecología y Obstetricia. Hospital Central "Dr. Urquinaona". Maracaibo, Estado Zulia, Venezuela.

Recibido: 16 de Abril de 2017.

Aceptado: 29 de Junio de 2017.

Publicado online: 24 de Septiembre de 2017.

[CASO CLÍNICO]

PII: S2477-9369(17)06029-C

### Resumen (español)

El ductus arterioso tiene importancia funcional en la circulación fetal. El aneurisma del ductus arterioso se caracteriza por dilatación sacular del vaso. Es probable que se desarrolle en el tercer trimestre debido a las modificaciones de la amortiguación de la íntima normal o alteraciones de la expresión de elastina asociada a enfermedad del tejido conectivo, pero la mayoría de los casos tienen un curso benigno con resolución espontánea. El diagnóstico prenatal por ecografía es posible y la observación postnatal se justifica debido a posibles complicaciones tardías. Los casos pueden ser asintomáticos o complicarse con un amplio espectro de complicaciones, incluyendo ruptura espontánea, erosión, tromboembolismo y compresión de estructuras adyacentes. Se presenta un reporte de diagnóstico prenatal de aneurisma del ductus arterioso. Se diagnosticó a las 33 semanas como una estructura vascular dilatada, de 11 milímetros de diámetro, que conectaba la aorta descendente con la arteria pulmonar. La imagen Doppler demostró flujo turbulento dentro de esta estructura confirmando el diagnóstico. Después del parto espontáneo, se encontró una estructura compatible con aneurisma del ductus arterioso en el primer día de vida postnatal que luego se encontró completamente cerrado en el quinto día.

### Palabras clave (español)

*Aneurisma; Ductus arterioso; Ecocardiografía; Feto; Diagnóstico prenatal.*

### Abstract (english)

The ductus arteriosus has functional importance in the fetal circulation. Aneurysm of the ductus arteriosus is characterized by saccular dilatation of the vessel. It is likely to develop in the third trimester due to changes in normal intima cushioning or alterations in elastin expression associated with connective tissue disease, but most cases have a benign course with spontaneous resolution. Prenatal diagnosis by ultrasound is possible and postnatal observation is justified due to possible late complications. Cases may be asymptomatic or complicated by a wide spectrum of complications, including spontaneous rupture, erosion, thromboembolism, and compression of adjacent structures. We report a prenatal diagnosis of aneurysm of ductus arteriosus. It was diagnosed at 33 weeks as a dilated vascular structure, 11 millimeters in diameter, connecting the descending aorta to the pulmonary artery. The Doppler image showed turbulent flow within this structure confirming the diagnosis. After spontaneous delivery, a structure compatible with aneurysm of the ductus arteriosus was found on the first day of postnatal life, which was then completely closed on the fifth day.

### Keywords (english)

*Aneurysm; Ductus arteriosus; Echocardiography; Fetus; Prenatal diagnosis.*

## Introducción

El aneurisma del ductus arterioso (DA) está caracterizado por la presencia de dilatación sacular o tubular de ese pequeño vaso que comunica la aorta con la arteria pulmonar. Esta es una condición rara, generalmente observada en fetos al final del tercer trimestre del embarazo. Se han descrito complicaciones severas como rotura espontánea del aneurisma, disección, complicaciones trombo-embólicas, compresión de estructuras vecinas, infección y muerte súbita en el período postnatal (1).

Aunque generalmente se resuelve con el cierre del DA después del nacimiento, no se conoce totalmente la patogénesis del aneurisma de este vaso en la etapa prenatal (2). Se presenta un caso de diagnóstico prenatal de aneurisma de ductus arterioso.

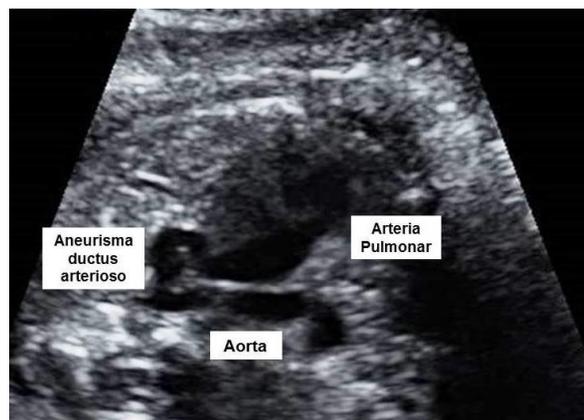
## Caso clínico

Se trata de una paciente de 21 años, primigesta, quien a las 33 semanas fue referida a la consulta de alto riesgo obstétrico para evaluación ecocardiográfica fetal. La paciente refería embarazo sin complicaciones con progreso normal. Negaba uso de drogas, alcohol o tabaco durante el embarazo. También negaba antecedentes personales o familiares de cardiopatías. Las evaluaciones ecográficas fetales del primer y segundo trimestre estaban normales con un crecimiento apropiado para la edad gestacional. No se observaron alteraciones en el corazón fetal, incluyendo arco aórtico y DA hasta las 32 semanas. Las pruebas de cribado mediante bioquímica de aneuploidías durante el primer trimestre mostraron valores de riesgo similares a la de su grupo etario. El examen físico de la paciente fue normal sin observarse alteraciones en ningún sistema. Los resultados de las pruebas de laboratorio de hematología, perfil de coagulación, funcionalismo hepático y renal durante el control prenatal fueron normales.

En la evaluación ecográfica, durante reposo y apnea fetal, demostró corazón tetracameral con elementos de salida ventricular normales. La visión de los tres vasos demostró estructura vascular, alargada, tortuosa y de forma fusiforme en la región proximal de la aorta descendente que conectaba la arteria pulmonar en el área de inserción del DA, sin evidencia de trombos en su interior (figura 1). La distensión máxima de esta dilatación medía 11 milímetros (diámetro normal del DA es menor de 7 milímetros en

fetos a término). Las arterias pulmonares principal, derecha e izquierda eran visibles y estaban normales. El tamaño de las cámaras cardíacas y el movimiento de ambas válvulas aurículo-ventriculares eran normales. El arco aórtico y los troncos supra-aórticos también estaban normales. La aorta descendente parecía ligeramente dilatada en la porción distal a la inserción de la estructura. La ecografía Doppler color mostraba flujo turbulento dentro de la estructura con flujo anterógrado normal desde la arteria pulmonar hacia la aorta descendente, similar al flujo del DA normal. En la ecocardiografía fetal no se encontraron otras cardiopatías anatómicas o alteraciones funcionales causadas por la lesión. En vista de estos hallazgos se realizó el diagnóstico de aneurisma del DA.

La paciente fue evaluada semanalmente, encontrándose a las 36 semanas aumentó de las dimensiones de la estructura (12 milímetros) sin otras anomalías estructurales, continuando el embarazo sin complicaciones. A las 39 semanas de embarazo se obtuvo recién nacido vivo femenino posterior a parto vaginal eutócico espontáneo con un peso de 3300 gramos y Apgar al minuto y a los 5 minutos de 7 y 9 puntos, respectivamente. El examen físico demostró neonato normal con ligero soplo audible en el borde para-esternal izquierdo. El Doppler color y pulsado demostró una comunicación bidireccional, con flujo predominante izquierda - derecha y sin cambios en el diámetro comparado con la evaluación prenatal. La ecocardiografía del primer día de vida postnatal demostró presencia de aneurisma con DA permeable, sin obstrucción del arco aórtico ni compromiso cardíaco. Una nueva evaluación al 5 día demostró que ya estaba completamente cerrado. Se observó ausencia



**Figura 1.** Imagen ecográfica a las 33 semanas, en la cual se observa una estructura dilatada con forma tortuosa compatible con aneurisma del ductus arterioso..

del soplo cardíaco al examen físico. Los controles al mes, tres meses y seis meses no mostraron otras anomalías ni signos de coartación aórtica. Luego de 10 meses la lactante se encuentra saludable con desarrollo y crecimiento normales acorde a su edad.

## Discusión

El aneurisma del DA es una entidad reconocida y diagnosticada al final del tercer trimestre del embarazo y, en la mayoría de los casos, la lesión aparece como un defecto cardíaco aislado. La tasa de detección varía de 1 % – 9 % y la mayoría de los neonatos están asintomáticos luego del nacimiento, por lo que algunos investigadores han propuesto que puede ser una variante anatómica no patológica (2,3).

La patogénesis es desconocida, aunque se han propuesto varias teorías que explicarían su aparición (4):

1) Debilidad congénita de la capa media (secundario al proceso natural de degeneración y necrosis que ocurre durante el tercer trimestre).

2) Posible constricción intrauterina que produce cierre en la porción pulmonar con dilatación post-estenosis.

3) Alteración en la elastina produciendo una íntima anormal (como se observa en síndromes como Marfan, Ehlers-Danlos o Larsen).

4) Aumento fisiológico del flujo a través del DA, cerca del término del embarazo.

Existen informes de cantidades inadecuadas de fibronectina secretadas durante la proliferación sub-endotelial por células del músculo liso con depósitos anormales de elastina, colágeno y otros elementos de la matriz extracelular (5). En forma normal, la diferenciación y apoptosis de las células del músculo liso en la región de la íntima pueden representar un papel fundamental en la remodelación que sufre el DA (6). Los cambios en la base de la íntima del vaso, que consiste en células musculares lisas, bandas finas y elásticas de colágeno, es una respuesta de reparación a los daños causados por el flujo sanguíneo intraluminal sobre la lámina elástica y el endotelio (7). El proceso de engrosamiento de la íntima del DA comienza siendo más prominente en el extremo pulmonar (que es más grueso y más circunferencial). Esto puede explicar, por lo menos en parte, porque el aneurisma aparece generalmente en el extremo aórtico (el cual es más fino y menos circunferencial).

Las altas velocidades del flujo sanguíneo fetal en el extremo aórtico del DA marcadamente curvado causan un fuerte vórtice y estrés de las paredes del

vaso, el cual puede acentuar la formación del aneurisma y propagarse lentamente en forma proximal hacia el extremo pulmonar del vaso. Además, es posible que la dilatación pueda ser un factor causal importante por sí mismo para la aparición del aneurisma (1,3).

Desde el punto de vista clínico, en la vida postnatal, el aneurisma de DA generalmente es asintomático y puede resolverse espontáneamente. Otras veces cursa con disnea y otros síntomas respiratorios debido a la afección del nervio laríngeo recurrente o del frénico (1). Se han descrito casos de erosión del esófago o los bronquios. En otros casos puede originar un soplo cardíaco. Las complicaciones más raras y severas se observan cuando se asocia a procesos tromboembólicos (secundarios a la dilatación y tortuosidad del vaso) y a rotura (generalmente mortal) (3).

Durante la evaluación ecográfica fetal, la visión de los tres vasos es fundamental para el diagnóstico de anomalías cardíacas, ya que permite evaluar el corazón fetal para establecer la presencia de anomalías que se pueden observar utilizando la visualización de tres vasos o tres vasos y la tráquea. En forma normal, el DA tiende a mantener una forma tubular corta, con un calibre que se incrementa en forma progresiva con la edad gestacional igual al de la aorta descendente. La ecografía bidimensional puede demostrar la presencia de una estructura vascular dilatada y tortuosa que conecta la arteria pulmonar con la aorta antes que el uso del Doppler confirme el diagnóstico (8).

Los criterios diagnósticos ecográficos para el diagnóstico de aneurisma del DA incluyen: visualización de trayecto tortuoso con dilatación fusiforme o sacular, que se observa a la derecha del arco aórtico y el diámetro interno de la porción dilatada debe ser superior al percentil 95 del diámetro transversal normal para la edad gestacional (3). Los diagnósticos diferenciales incluyen lesiones no vasculares como timo normal, tumores del mediastino y lesiones vasculares como aneurisma de la arteria pulmonar y síndrome de ausencia de la válvula pulmonar. También se debe considerar la posibilidad diagnóstica de DA tortuoso no aneurismático (lesión asociada a patologías con bajo flujo cardíaco de la arteria pulmonar a la aorta) como se observa en casos de atresia pulmonar, transposición de grandes vasos, estenosis severa de la arteria pulmonar y defectos del septo inter-ventricular (4, 8).

La vigilancia y seguimiento en estos casos se han adaptado de la cardiología pediátrica, describiendo disminución progresiva del diámetro del aneurisma luego del parto, con resolución postnatal del más de 70% de los casos en las cinco semanas siguientes al nacimiento (2). Aunque de forma rara existen

complicaciones como la ruptura del aneurisma, particularmente cuando está asociado a desórdenes del tejido conectivo como síndrome de Marfan y síndrome de Ehlers-Danlos en los que se observa el mayor riesgo de ruptura espontánea (9). También se han descrito la formación de trombos en el período postnatal en algunos casos entre el tercer y décimo día (3).

Aunque la mayoría de los casos de aneurisma del DA tienen una evolución postnatal corta, la corrección quirúrgica puede ser necesaria en algunos pacientes. No existe un período de resolución o momento de intervención quirúrgica bien definido. Los primeros informes recomendaban la cirugía temprana inmediatamente después del nacimiento. Sin embargo, informes posteriores sugieren que dado que la mayoría de los casos de aparición congénita muestran resolución espontánea el manejo quirúrgico debe reservarse para casos específicos (8).

La cirugía deben realizarse cuando existe alguno de los siguientes elementos: persistencia del aneurisma más allá del período neonatal (4 – 6 semanas después del nacimiento), rápido crecimiento del diámetro del aneurisma (con o sin formación de trombo), desórdenes del tejido conectivo, presencia de trombo

que se extienda hacia los vasos adyacentes, evidencia de tromboembolismo o extensión a estructuras torácicas vecinas con obstrucción bronquial, esofágica o parálisis del nervio laríngeo recurrente. De igual forma, aquellos aneurismas con extensión vascular que producen compresión de las arterias pulmonares y / o la aorta también son candidatos para manejo quirúrgico (10).

Este caso demuestra la importancia de la evaluación cardíaca fetal durante el tercer trimestre del embarazo para identificar anomalías cardíacas al igual que la utilidad de la visión de tres vasos en el diagnóstico de patologías congénitas como el aneurisma del DA. También apoya el manejo conservador y expectante de los neonatos asintomáticos con esta rara patología. La detección por ecografía prenatal puede facilitar la cirugía temprana en neonatos en los cuales la resolución espontánea no ocurre.

### Conflictos de interés

Los autores declaran no tener ningún conflicto.

### Referencias

- Manuel DA, Kumar P, Jose J. Incidentally detected large neonatal ductus arteriosus aneurysm. *Asian Cardiovasc Thorac Ann.* 2016; 24: 900-1. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Oh SJ, Jeung IC. A case of isolated congenital ductus arteriosus aneurysm detected by fetal echocardiography at 38 weeks of gestation. *J Clin Ultrasound.* 2011; 39: 530-3. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Sheridan RM, Michelfelder EC, Choe KA, Divanovic A, Liu C, Ware S, Stanek J. Ductus arteriosus aneurysm with massive thrombosis of pulmonary artery and fetal hydrops. *Pediatr Dev Pathol.* 2012; 15: 79-85. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Ganesan S, Hutchinson DP, Sampson AJ. Prenatal diagnosis of ductus arteriosus aneurysm. *Ultrasound.* 2015; 23: 251-3. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Tseng JJ, Jan SL. Fetal echocardiographic diagnosis of isolated ductus arteriosus aneurysm: a longitudinal study from 32 weeks of gestation to term. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2005; 26: 50-6. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Yokoyama U, Ichikawa Y, Minamisawa S, Ishikawa Y. Pathology and molecular mechanisms of coarctation of the aorta and its association with the ductus arteriosus. *J Physiol Sci.* 2017; 67: 259-70. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Pruetz JD, Votava-Smith J, Miller DA. Clinical relevance of fetal hemodynamic monitoring: Perinatal implications. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2015; 20: 217-24. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Ekiz A, Gul A, Uludogan M, Bornauun H. Prenatal diagnosis and postnatal outcome of persistent right ductus arteriosus: a report of three cases. *J Med Ultrason (2001).* 2015; 42: 571-4. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Jacques F, Grosse-Wortmann L, Hickey EJ, Chitayat D, Van Arsdell GS, Bradley TJ. Unexpected contained rupture of a ductus arteriosus aneurysm found at surgical repair in an infant with Loeys-Dietz syndrome. *Ann Thorac Surg.* 2013; 95: 710-1. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Walker JC, Dikkers R, Halmos GB, Berger RM, du Marchie Sarvaas GJ. Ductus arteriosus aneurysm and vocal cord paralysis. *Circulation.* 2015; 131: 1713-4. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

**Como citar este artículo:** Rondón Tapia M, Reyna-Villasmil E. Diagnóstico prenatal de aneurisma del ductus arterioso. *Avan Biomed* 2017; 6: 227-30.



Avances en Biomedicina se distribuye bajo la Licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-CompartirIgual 3.0 Venezuela, por lo que el envío y la publicación de artículos a la revista son completamente gratuitos.

## Diagnóstico prenatal de ventana aortopulmonar (*Prenatal diagnosis of aortopulmonar window*)

Marta Rondón-Tapia <sup>1</sup>, Eduardo Reyna-Villasmil <sup>1</sup>✉, Keibiz Jiménez-Castillejo <sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Ginecología y Obstetricia. Hospital Central "Dr. Urquinaona". Maracaibo, Estado Zulia. Venezuela.

Recibido: 26 de Enero de 2017.

Aceptado: 30 de Junio de 2017.

Publicado online: 25 de Septiembre de 2017.

[CASO CLÍNICO]

PII: S2477-9369(17)06030-C

### Resumen (español)

La ventana aortopulmonar, un defecto del tabique aortopulmonar, es un defecto cardíaco congénito raro en el cual existe comunicación entre la aorta ascendente y el tronco pulmonar en presencia de 2 válvulas semilunares normalmente separadas. Con frecuencia no se detecta en el periodo prenatal, con morbilidad y mortalidad considerables si no se realiza el diagnóstico. La presentación clínica depende del tamaño del defecto, de las anomalías asociadas y de la presencia o ausencia de resistencia vascular pulmonar elevada. Se presenta un caso de embarazada de 21 años, sin antecedentes familiares de cardiopatía congénita que fue referida para evaluación ecocardiografía fetal a las 31 semanas de embarazo por sospecha de anomalía cardíaca fetal. En el ultrasonido, el corazón estaba en posición y tenía tamaño normal. Se encontró en la visión de tres vasos un espacio entre la arteria pulmonar y la aorta. El tamaño del defecto era de 5 milímetros. La ecocardiografía fetal mostró un defecto del tabique aortopulmonar y flujo izquierda - derecha que fue detectado por Doppler de flujo de color. Se consideró el diagnóstico de ventana aortopulmonar. También se encontró un defecto del tabique auricular con corto circuito izquierda - derecha. El resultado del análisis de cariotipo fue normal sin delección de 22q11. El diagnóstico prenatal fue confirmado por ecocardiografía postnatal. Después de 4 días de vida, se realizó una corrección quirúrgica total. La cirugía neonatal temprana fue exitosa.

### Palabras clave (español)

*Ventana aortopulmonar; Defecto del septo aortopulmonar; Ecocardiografía fetal; Diagnóstico prenatal.*

### Abstract (english)

Aortopulmonary window, an aortopulmonary septal defect, is a rare congenital heart defect in which there is a communication between the ascending aorta and pulmonary trunk in the presence of 2 normally separate semilunar valves. There is often undetected in prenatal period, with considerable morbidity and mortality if undiagnosed. The clinical presentation is dependent upon the size of the defect, associated abnormalities, and the presence or absence of elevated pulmonary vascular resistance. We present a case of a 21-year-old pregnant patient with no family history of any congenital heart disease who was referred for fetal echocardiography evaluation at 31 weeks' gestation due to suspected cardiac anomaly. On ultrasound, heart showed normal position and size. There was found in three-vessel view a gap between the pulmonary artery and the aorta. The size of the defect was 5 millimeters. Fetal echocardiography showed an aortopulmonary septum defect and a left - right flow was detected by color flow Doppler. The diagnosis was considered to be an aortopulmonary window. An atrial septal defect with shunt left - right was also found. The result of karyotype analysis was normal without 22q11 deletion. The prenatal diagnosis was confirmed by postnatal echocardiography. After 4 days of life, a total surgical correction was accomplished. Early neonatal surgery was successful.

**Keywords (english)***Aortopulmonary window; Aortopulmonary septal defect; Fetal echocardiography; Prenatal diagnosis.***Introducción**

La ventana aortopulmonar (VAP) es el defecto tabique entre la aorta ascendente y la arteria pulmonar por encima de las válvulas semilunares normales. Representa 0,1% - 0,2% de todos los defectos cardíacos neonatales y posee una relación de sexo femenino / masculino de 1:3 (1). En 25% - 35% de los casos, se asocia con otras anomalías cardíacas estructurales (defecto del tabique interventricular, atresia pulmonar, interrupción del arco aórtico), lo que podría dificultar su corrección quirúrgica temprana (2).

Dependiendo del tamaño de la VAP se puede desarrollar hipertensión pulmonar e insuficiencia cardíaca progresiva, causada por flujo sanguíneo pulmonar alto. A diferencia de otras anomalías conotruncales, no existe asociación con la deleción 22q11 (3). Es posible realizar el diagnóstico prenatal con el uso de la ecografía estándar y ecocardiografía fetal en etapas tempranas para evitar las complicaciones neonatales previamente descritas. Se presenta un caso de diagnóstico prenatal de ventana aortopulmonar.

**Caso clínico**

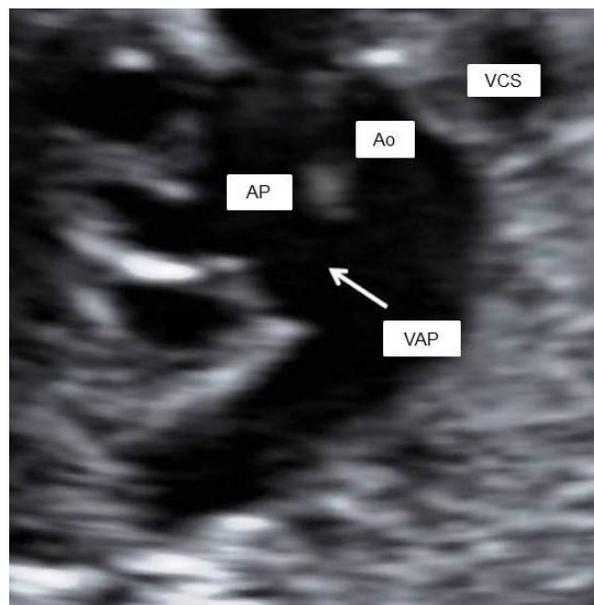
Se trata de paciente primigesta de 21 años, referida para evaluación ecocardiográfica fetal a las 31 semanas debido a la sospecha de malformación cardíaca en ausencia de otras anomalías estructurales. La paciente refería que el embarazo había progresado sin complicaciones y que solo tomaba la vitaminoterapia indicada en la consulta prenatal. Negaba antecedentes familiares de enfermedades cardíacas congénitas.

La evaluación ecográfica reveló feto vivo único con biometría acorde con la edad gestacional de 31 semanas, sin evidencia de anomalías estructurales extra-cardíacas. El volumen de líquido amniótico era normal para la edad gestacional. La ecocardiografía fetal demostró situs solitus en levocardia y su tamaño era normal (relación de área cardiotorácica 30%) en la visión de 4 cámaras cardíacas las conexiones auriculares y ventriculares estaban normales y concordantes, sin evidencia de alteraciones del tabique interventricular. La visión de los tres vasos y la tráquea demostró arco aórtico, válvulas pulmonares y aórticas normales. La visión transversa de eje corto del mediastino superior

reveló comunicación entre la aorta ascendente y el tronco de la arteria pulmonar (entre las válvulas semilunares y la bifurcación pulmonar) con un tamaño de 5 milímetros (figura 1).

La evaluación Doppler de pulso y color confirmó el diagnóstico de defecto de VAP tipo I demostrando el flujo sanguíneo de izquierda a derecha a durante la sístole y la diástole temprana a través del defecto. Se realizó amniocentesis y los resultados del estudio citogenético fetal no revelaron alteraciones cromosómicas ni deleción 22q11. Las evaluaciones ecográficas y ecocardiográficas fetales fueron realizadas cada dos semanas hasta las 37 semanas. El diámetro del defecto aumentó a 7 milímetros a las 36 semanas de embarazo.

A las 38 semanas, se obtuvo posterior a parto vaginal, espontáneo, sin complicaciones recién nacido vivo, femenino con un peso al nacer de 3.100 gramos y Apgar al nacer de 6 puntos y 8 puntos al minuto y a los 5 minutos, respectivamente. En la evaluación ecocardiográfica neonatal se observó que el flujo



**Figura 1.** Visión de eje corto del corazón fetal a las 31 semanas que muestra imagen en forma de "Y" (flecha) que representa la ventana aortopulmonar entre la aorta ascendente y la arteria pulmonar. Ao: Aorta; AP: arteria pulmonar; VAP: Ventana aortopulmonar; VCS: vena cava superior.

sanguíneo a través del defecto del tabique aortopulmonar era en dirección izquierda a derecha confirmando el diagnóstico de VAP tipo I con un diámetro de 9 milímetros. También se observó un defecto del tabique interauricular tipo ostium secundum con un diámetro de 8 milímetros con un patrón de flujo en la misma dirección. El tabique interventricular y los vasos de salida estaban normales y las válvulas auriculoventriculares funcionaban normalmente. No se encontró ninguna otra anomalía extra-cardíaca anatómica o funcional. La corrección quirúrgica se realizó 4 días después del nacimiento con cierre de la VAP utilizando parche pericárdico y sutura directa del defecto del tabique interauricular. El postoperatorio no presentó complicaciones y el neonato fue dado de alta a los 10 días del postoperatorio. Las evaluaciones postoperatorias a los 6 y 12 meses no demostraron presencia de síntomas con buena tolerancia de la actividad física y ganancia de peso adecuado.

### Discusión

El desarrollo final de los grandes vasos ocurre entre la quinta y la octava semana de vida intrauterina. El tabique aortopulmonar se forma por fusión de las crestas conotruncales derecha e izquierda, dividiendo el tronco arterial en aorta ascendente y arteria pulmonar. Cuando se produce una anomalía durante la embriogénesis en este momento, se mantiene la comunicación entre la aorta ascendente y la arteria pulmonar, lo cual generalmente no afecta a la anatomía normal de las válvulas aórtica y pulmonar (4). Por estas razones, algunos autores usan el término "defecto del tabique aortopulmonar", que es probablemente el más correcto desde el punto de vista embriológico. Pero el término "ventana aortopulmonar" es el término más utilizado en la mayoría de la literatura.

El VAP puede ser de tres tipos (clasificación de Mori): En el tipo I, o proximal, el defecto se localiza en la pared posteromedial de la aorta ascendente justo por encima del seno de Valsalva, secundario al desarrollo defectuoso del tabique proximal truncal en ambos ensanchamientos del tronco. Esta es más frecuente en niños. En el tipo II o distal, el defecto se encuentra entre la pared posterolateral izquierda de la aorta ascendente y la porción de unión de la arteria pulmonar derecha y el tronco pulmonar, secundario a la fusión incompleta entre el tabique aortopulmonar y el tabique proximal truncal. En el tipo III está afectada toda la extensión del tronco pulmonar inmediatamente por encima de ambas válvulas semilunares hasta la bifurcación

pulmonar y la porción proximal de la arteria pulmonar derecha y se produce debido al crecimiento defectuoso de los tabiques distales y proximales del tronco (2).

El diagnóstico prenatal es importante porque en la mayoría de los casos la VAP puede ser grande y causar insuficiencia cardíaca congestiva en el periodo neonatal. También para descartar cualquier anomalía asociada (como interrupción del arco aórtico) y planificación del tratamiento adecuado post-parto para lograr el cierre exitoso temprano del defecto y evitar las complicaciones (5). No existe gran número de informes de VAP aisladas diagnosticadas en el periodo prenatal, probablemente porque es una condición muy rara y puede ser mal interpretada con facilidad (2). El diagnóstico puede realizarse con ecografía Doppler bidimensional, pero requiere de la evaluación cuidadosa de la integridad de los tractos de salida ventriculares, grandes vasos y válvulas semilunares. También debe incluir observación de cavidades cardíacas, arcos transversales y vasos supra-aórticos. Esto último para descartar las anomalías del arco aórtico (6).

La vista del eje corto del tabique aortopulmonar en un plano perpendicular es la mejor forma para diagnosticar los defectos de esa zona. Este punto de vista permite eliminar la dificultad de la "caída" de las ondas sonoras en el punto entre la aorta ascendente y el tronco de la arteria pulmonar y da una visión fina del flujo de la sangre a través del defecto. Aunque es difícil encontrar esta vista en los neonatos, en el feto si se puede realizar la evaluación de este eje. La visualización de 3 vasos y la tráquea puede evidenciar la comunicación entre la aorta ascendente y la arteria pulmonar. De forma específica, un complejo vascular en forma de "K" ó "Y" debería hacer sospechar el diagnóstico de VAP (7). En el presente caso la dirección del flujo sanguíneo a través del defecto fue de izquierda a derecha, pero en algunos casos cuando existen otros defectos cardíacos, la dirección puede ser inversa (3). La combinación del defecto entre la aorta y la arteria pulmonar con dos válvulas semilunares normales es el hallazgo ecocardiográfico característico de VAP (8).

La VAP debe diferenciarse de otros defectos conotruncales, particularmente un tronco arterioso común. Esto se logra identificando ambas válvulas semilunares separadas, las cuales están alteradas en el tronco arterioso común. La similitud de estas entidades sugiere una patogénesis subyacente común, pero estudios anatómicos han encontrado que se desarrollan por diferentes mecanismos (8). Otros diagnósticos diferenciales son origen aórtico anómalo de la arteria pulmonar, regurgitación de la arteria pulmonar fetal y

síndrome de Berry (asociación entre defecto del tabique aortopulmonar distal, origen aórtico de la arteria pulmonar derecha, tabique ventricular intacto e Interrupción - coartación del arco aórtico) que se caracterizan por la presencia de un amplio defecto del tabique aortopulmonar (9).

Más de la mitad de los casos de VAP se asocian con defectos cardíacos congénitos, como defectos del tabique auriculoventricular, interrupción del arco aórtico, conducto arterioso persistente, atresia valvular aórtica, coartación de la aorta, origen aórtico de la arteria pulmonar derecha y tetralogía de Fallot (5, 10). Hasta la fecha, no se ha encontrado asociación genética, como la delección 22q11 o factores de riesgo ambientales, con el defecto del tabique aortopulmonar. Este hallazgo sugiere que los fetos con VAP aisladas no se benefician de los análisis del cariotipo fetal, pero este procedimiento puede ser aconsejable en casos de defectos cardíacos congénitos asociadas (8).

La intervención quirúrgica temprana con algún defecto cardíaco adicional puede realizarse con éxito en un solo paso, evitando daños secundarios y, en particular, el desarrollo de hipertensión arterial pulmonar irreversible. El pronóstico quirúrgico depende de la existencia de malformaciones cardíacas asociadas (2, 3, 5). La técnica de reparación "en sandwich" con abordaje y cierre a través de la VAP es la más utilizada (8, 11). Con esta técnica se visualiza fácilmente el origen de las arterias coronarias y el parche es colocado de tal manera que se incorpora al origen de los vasos coronario. Además, tiene menor

riesgo potencial de compromiso de cualquiera de los grandes vasos o lesión de las válvulas semilunares. Otra opción es el cierre del trans-catéter de ventanas aortopulmonares pequeñas y aisladas (8).

Los informes de seguimiento muestran buenos resultados con una mortalidad después de la reparación de la VAP no complicada cercana a 0% (11). La resultante a largo plazo es excelente, a excepción de los casos asociados con enfermedad cardíaca coronaria o hipertensión pulmonar, en los que la mortalidad alcanza 50% (6, 8). Los casos de VAP asociados a la comunicación interauricular, como el presente caso, son infrecuentes y se asocian con una mayor mortalidad (2). La morbilidad post quirúrgica temprana incluye estenosis de la arteria pulmonar y defectos residuales del tabique aortopulmonar (8). Por todo lo anteriormente expuesto se recomienda monitoreo postoperatorio regular durante todo el período de crecimiento infantil (6, 8).

En conclusión, la VAP se puede diagnosticar por ecografía y ecocardiografía fetal. El diagnóstico prenatal puede contribuir al manejo más eficiente y mejorar significativamente la resultante perinatal en aquellos casos complicados por lesiones cardíacas asociadas.

### Conflictos de interés

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés .

### Referencias

1. Kumar A, Singh DK, Gupta VK. Aortopulmonary Window: A Rare Congenital Heart Defect. *J Clin Diagn Res.* 2016; 10: PJ01-2. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
2. Naimo PS, Yong MS, d'Udekem Y, Brizard CP, Kelly A, Weintraub R, Konstantinov IE. Outcomes of aortopulmonary window repair in children: 33 years of experience. *Ann Thorac Surg.* 2014; 98: 1674-9. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
3. Hayashi G, Inamura N, Kayatani F, Kawazu Y, Hamamichi Y. Prenatal diagnosis of aortopulmonary window with interrupted aortic arch by fetal echocardiography. *Fetal Diagn Ther.* 2010; 27: 97-100. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
4. Freitas I, Paramés F, Rebelo M, Martins JD, Pinto MF, Kaku S. Aortopulmonary window. Experience of eleven cases. *Rev Port Cardiol.* 2008; 27: 1597-603. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
5. Murin P, Sinzobahamvya N, Blaszczyk HCh, Photiadis J, Haun C, Asfour B, Hraska V. Aortopulmonary window associated with interrupted aortic arch: report of surgical repair of eight cases and review of literature. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2012; 60: 215-20. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
6. Bravo C, Gámez F, Pérez R, Álvarez T, De León-Luis J. Fetal Aortic Arch Anomalies: Key Sonographic Views for Their Differential Diagnosis and Clinical Implications Using the Cardiovascular System Sonographic Evaluation Protocol. *J Ultrasound Med.* 2016; 35: 237-51. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
7. Biffanti R, Reffo E, Sanders SP, Maschietto N, Stellin G, Milanese O. Images in cardiovascular medicine. Two-dimensional and real-time three-dimensional echocardiographic fetal diagnosis of aorto-ventricular tunnel. *Circulation.* 2005; 111: e367-8. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
8. García C, Álvarez T, Bravo C, Pérez-Caballero R, Viadero MT, Gámez F, Pérez R, De León-Luis J. Prenatal Diagnosis of an Aortopulmonary Window With an Interrupted Aortic Arch. *J Ultrasound Med.* 2016; 35: 2087-93. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
9. Yang SH, Tian XX, Li YY, Yang ZJ. Prenatal diagnosis of Berry syndrome by fetal echocardiography: a case report. *Echocardiography.* 2016; 33: 1611-3. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
10. Demir IH, Erdem A, Sarıtaş T, Demir F, Erol

N, Yücel IK, Aydemir NA, Celebi A. Diagnosis, treatment and outcomes of patients with aortopulmonary window. *Balkan Med J.* 2013; 30: 191-6. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)

11. Naik AV, Salvi P, Mhatre A, Soomar SM, Joshi S. Aortopulmonary window: a

single institution surgical experience. *Asian Cardiovasc Thorac Ann.* 2014; 22: 272-5. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)

**Como citar este artículo:**

Rondón -Tapia M, Reyna -Villasmil E, Jiménez -Castillejo K. Diagnóstico prenatal de ventana aortopulmonar. *Avan Biomed* 2017; 6: 231-5.



Avances en Biomedicina se distribuye bajo la Licencia Creative Commons Atribución -No Comercial -Compartir Igual 3.0 Venezuela, por lo que el envío y la publicación de artículos a la revista son completamente gratuitos.



## Ataques de migraña tipo isquémico posterior a radioterapia (SMART): hallazgos en RMN (Stroke-like migraine attack after radiation therapy (SMART): MR findings)

Andrea Tenreiro <sup>1</sup>, Oscar Tenreiro <sup>2</sup>, Freyli Bustamante <sup>3</sup>, Yoleiba Rodríguez <sup>4</sup>,  
Teresa Vanegas <sup>5</sup>, Belkis Agüero <sup>6</sup>, Ekaterina Bustamante <sup>7</sup> ✉

<sup>1</sup> Centro Médico Hospital Universitario Brookdale, Brooklyn, NY, USA. <sup>2</sup> Departamento de Radiología. Clínica El Ávila, Caracas, Venezuela. <sup>3</sup> Servicio de Radiología, Hospital Miguel Pérez Carreño, Caracas, Venezuela. <sup>4</sup> Departamento de Pediatría, Clínica Guerra Méndez, Valencia, Venezuela. <sup>5</sup> Departamento de Oncología, Clínica Guerra Méndez, Valencia, Venezuela. <sup>6</sup> Departamento de Radioterapia, Clínica Guerra Méndez, Valencia, Venezuela. <sup>7</sup> Departamento de Ciencias Morfo-fisiológicas, Universidad de Carabobo-Sede Aragua, La Morita, Venezuela.

Recibido: 08 de Mayo de 2017.

Aceptado: 30 de Agosto de 2017.

Publicado online: 18 de Septiembre de 2017.

[CASO CLÍNICO]

PII: S2477-9369(17)06031-C

### Resumen (español)

Ataques de migraña tipo isquémico posterior a radioterapia (SMART), caracterizado por migrañas complejas y síntomas neurológicos focales recurrentes en pacientes con antecedentes de neoplasias malignas cerebrales tratados con radioterapia. Masculino de 34 años diagnosticado a los 12 años (1996) de Condrosarcoma mesénquimático cerebral primario del lóbulo parietal izquierdo, tratado con cirugía y radioterapia. Diez años después presenta ataque de migraña con parestesias y convulsión focal motora en brazo derecho, hemiplejía y afasia, requiriendo hospitalización y tratamiento médico, sin evidencia de déficit neurológico. Posteriormente episodios recurrentes, de intensidad variable, con cefalea intensa, fotofobia, parestesia y paresia en hemicuerpo derecho. En oportunidades, hemiplejía homónima, convulsión y afasia motora. Recuperación entre 5 a 21 días. Describe 10 a 35 eventos por año. Durante 14 años no se ha demostrado recurrencia tumoral. Desarrolló leve atrofia y debilidad muscular progresiva en el brazo derecho. En 2014, RMN cerebral durante episodio severo, patrón de hiperintensidad de señal cortical discreta en las secuencias FLAIR-T2 con extensa impregnación cortical de contraste en las secuencias T1 a nivel temporo-occipito-parietal izquierdo. Resolución de síntomas y estos hallazgos en las 2 semanas siguientes. SMART se presenta en pacientes que recibieron tratamiento radiante para tumores cerebrales primarios malignos, 3 a 20 años después. Demuestra la típica impregnación ipsilateral cortical occipito-parietal de contraste por RMN en las secuencias T1, con resolución clínica e imagenológica espontánea. Su incidencia en la última década ha aumentado en forma proporcional a la supervivencia del cáncer. Un diagnóstico temprano es indispensable para evitar intervenciones innecesarias durante el seguimiento.

### Palabras clave (español)

*Ataque isquémico, migraña, convulsiones, hemiparesia, afasia, radioterapia, SMART.*

### Abstract (english)

Stroke-Like Migraine Attacks after Radiation Therapy (SMART), is characterized by complex migraines with focal neurologic symptoms that usually occur in patients with a history of Central Nervous System malignancy, several years after Radiotherapy. A thirty four year-old male presented in 1996 with 12 y/o, a Primary Brain Mesenchyme Condrosarcoma of

the left parietal lobe treated with surgery and Radiotherapy. Ten years later he presented with severe migraine followed by hemiparesis, right hand and arm focal motor seizures, hemiplegia and aphasia, requiring medical treatment with no evidence of neurological lesion. Since then, recurrent episodes with variable intensity of severe headaches, photophobia, and right hemiparesis. Right focal arm seizures, hemiplegia, and aphasia in occasions. Complete recovery between 5 to 21 days. He described 10 to 35 events per year. No evidence of tumor recurrence during follows up. He developed mild progressive right arm atrophy and muscle weakness. In 2014, MRI of the brain showed a typical pattern of discrete cortical hyper intensity on FLAIR and T2 sequences with extensive cortical gyri gadolinium enhancement on T1 sequences of the left temporal, occipital and parietal lobes had been identified during the symptoms. Complete resolution of these findings on MRI, 2 to 3 weeks after this episode. SMART usually presents in patients diagnosed with primary malignant brain tumors treated with Radiotherapy, with the typical gyri gadolinium enhancement on T1 sequences, years after treatment. Its incidence in the last decade has increased proportionally to cancer survival. Early recognition is important to avoid unnecessary interventions during follow-up.

### Keywords (english)

Stroke, migraine, seizures, hemiparesis, aphasia, radiation therapy, SMART.

## Introducción

Los ataques de migraña tipo isquémico después de radioterapia (SMART), constituye un raro síndrome que ocurre como complicación tardía muchos años posteriores al diagnóstico de lesión maligna cerebral que recibió tratamiento radiante, con signos y síntomas neurológicos episódicos recurrentes asociados a cefaleas tipo migraña y convulsiones. Se presenta como cuadro de isquemia cerebral caracterizado por hemiparesia, hemiplejía homónima, hemianopsia, afasia y convulsiones. Este síndrome fue descrito por primera vez en el año 1995 (1) y hasta la fecha se han reportado en la literatura universal alrededor de 55 casos, incluyendo este, que es el primero de nuestro país. Aunque el SMART es una condición muy rara, se considera que las mejoras en las tasas de supervivencia del cáncer en las últimas décadas, han dado lugar a un aumento en su frecuencia. Estos pacientes demuestran evidencias típicas por Resonancia Magnética Nuclear (RMN), con discreta hiperintensidad de señal en secuencias FLAIR y T2 a nivel cortical temporal, occipital y parietal del lado afectado, con impregnación cortical de contraste asociada. El cuadro clínico y los hallazgos de imágenes se resuelven espontáneamente días o semanas después del evento (2,3). Es más frecuente en el género masculino, sin distinción de edad. Se considera un cuadro reversible, pero está descrito deterioro progresivo o déficit permanente de funciones motoras hasta en 45% de los pacientes. Hay evidencias imagenológicas de daño permanente en 27%, identificando hallazgos por RMN típicos de necrosis laminar cortical tan temprano como 17 días posterior al cuadro agudo. Se observa gliosis e infiltrado celular peri

vascular como hallazgo típico en la histología de estas lesiones (4).

Presentamos el caso de paciente de 34 años, con antecedente de tumor maligno a nivel fronto-parietal izquierdo a los 12 años, a quien se le resecó el tumor y recibió tratamiento radiante posterior. Su evolución fue satisfactoria. Diez años después presenta hemiparesia derecha que progresa a parálisis y afasia acompañado de cefalea intensa severa tipo migraña. Estos episodios se han repetido con variable intensidad en forma sucesiva hasta la fecha de este reporte, con un número de eventos inusualmente alto (10-35/año), sin evidencias clínicas, laboratorio, exámenes paraclínicos o imagenológicas que demuestren recurrencia tumoral. El diagnóstico de SMART se consideró en 2014, después de 11 años de seguimiento clínico posterior a revisión, evaluación y comparación de las imágenes, descartando otras patologías de similar presentación.

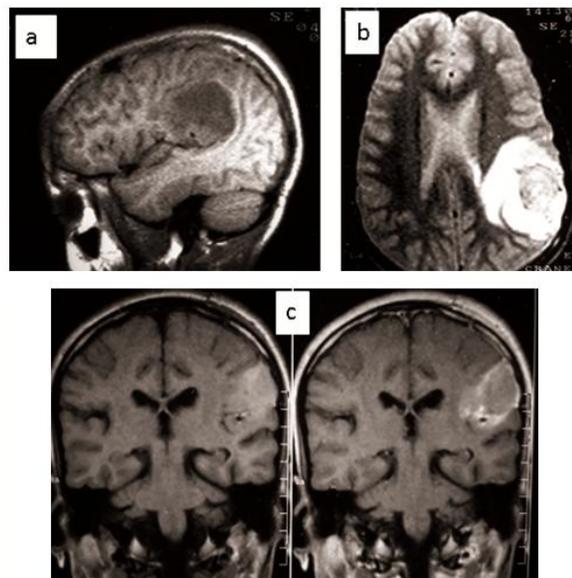
## Caso clínico

Se trata de un paciente masculino de 34 años, sin antecedentes perinatales, ni enfermedades sistémicas como HTA, enfermedades renales, inmunosupresión, ni uso de drogas. A los 12 años de edad, se presenta con cuadro convulsivo tónico-clónico en mano/brazo y hemiparesia derecha asociada, a quien se le practicó RMN cerebral identificando tumor cerebral en región fronto-parietal izquierda (Figura 1). Recibió tratamiento anticonvulsivo y esteroides. Intervenido quirúrgicamente en Marzo 1996. El diagnóstico histopatológico e inmunohistoquímico del tumor resecado fue Condrosarcoma mesénquimático primario de cerebro, sin actividad mitótica marcada (6). Recibió radiación en dos campos oblicuos/cuña de 45º

a una dosis de 180 cGY diarios por 15 días, hasta cumplir dosis diarias de 5500 cGY. Posteriormente, ciclo completo de quimioterapia con Vincristina a dosis terapéuticas. Recibió tratamiento anti-edema (dexametasona) y anticonvulsivante (difenilhidantoina/fenobarbital) a dosis terapéuticas. Electroencefalograma (EEG) del 27-06-1996 mostro trazado anormal, lento focal occipito-temporal izquierdo, paroxístico generalizado. Su evolución en los 8 años siguientes del seguimiento fue satisfactoria, persistiendo hemiparesia derecha y disartria leve.

En el año 2004, presenta ataque agudo de cefalea hemicránea severa, tipo migraña con hemiparesia derecha asociada, que progresa a hemiplejía y afasia motora. Fue hospitalizado con diagnóstico de isquemia cerebral versus recidiva tumoral. TAC y RMN de cráneo no demostraron evidencia de recidiva tumoral, ni cambios con respecto a estudios previos. Los exámenes de laboratorio y LCR fueron normales. Por ello, se decidió no practicar biopsia. Meses después, comienza a presentar ataques recurrentes, de variable intensidad, caracterizados por parestesias (hormigueo) de inicio en dedos y mano derecha, hemicara, brazo y miembro inferior homolateral, acompañado con hemiparesia, de duración variable (1 a 3 horas), seguidos de cefalea de tipo migraña severa e incapacitante, fotofobia, disminución de la fuerza muscular con progresión a hemiplejía homolateral y afasia motora. Dichos episodios eran desencadenados en oportunidades por ruidos intensos de carpintería adyacente a su casa. Todos los cuadros presentados hasta la fecha tuvieron una recuperación a su estado clínico previo, según el grado de intensidad, entre 3 a 15 días posteriores a cada evento. Estos episodios se han manifestado en forma recurrente, 10 a 35 eventos por año. En el seguimiento clínico, no ha habido evidencias de recurrencia tumoral, verificado por medio de exámenes paraclínicos, de laboratorio y de imágenes. Ha presentado leve atrofia en brazo derecho con disminución progresiva de la fuerza muscular (I-II/IV). Se ha mantenido en tratamiento médico con analgésicos antiinflamatorios, anticonvulsivos y vitaminas.

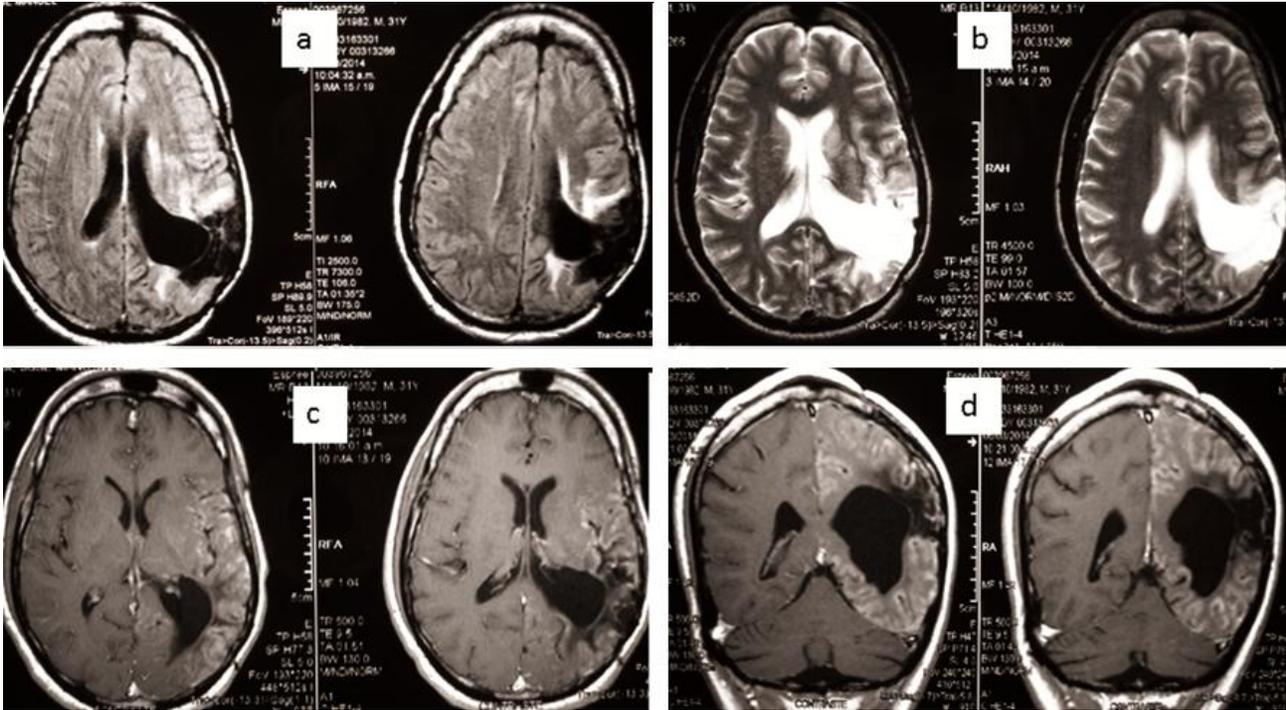
En las evaluaciones inmunológicas 2013, se encontró IgM anticuerpo anticardiolipina positivo (8.3) e IgM anti B2GP1 positivo (11,1), por lo que el diagnóstico de síndrome antifosfolípidos (SAF) fue considerado, recibiendo tratamiento médico por 6 meses con coumadin, metrotexate, azatioprina, ácido fólico y vitaminas B6-B12. Sin embargo, no hubo cambios clínicos significativos y los episodios continuaron con las mismas características. Exámenes de laboratorio posteriores no corroboraron dicho



**Figura 1.** RMN con contraste (Gadolinio-Gd) de marzo 1996 previa a la extirpación quirúrgica del tumor. 1a. Sagital en secuencia T1 demuestra lesión tumoral de aspecto maligno, heterogénea, en región fronto-parietal de 3 Cts. 1b. Axial en secuencia T2, demuestra lesión hiperintesa heterogénea agresiva con importante edema periférico. 1c. Coronal en secuencia T1 con Gd, demuestra impregnación importante de la lesión, con leve engrosamiento e impregnación meníngea adyacente al tumor.

diagnóstico. Tampoco hubo evidencias de isquemia cerebral recurrente, ni trombosis venosa, por lo que se suspendió el tratamiento indicado.

Estudios de RMN practicados en primer trimestre 2014 (Figura 2), durante un episodio severo que requirió hospitalización, demostraron importante impregnación cortical de contraste en región temporo-occipito-parietal izquierda, interpretada como recidiva tumoral. Estudio control, dos semanas posteriores, demuestra resolución completa de los hallazgos por RMN y recuperación clínica espontánea (Figura 3). Se

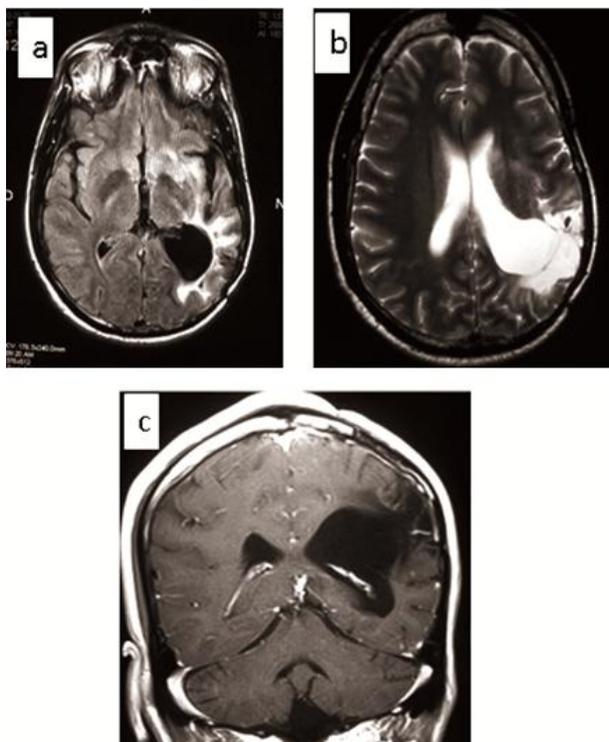


**Figura 2.** RMN simple y con Gd practicada en 2014 durante episodio severo de SMART. 2a. Axiales en secuencia FLAIR demuestran discreta hiperintensidad de la corteza cerebral occipito-temporo-parietal izquierda, en el mismo hemisferio del área intervenida. 2b. Axiales en secuencia T2 de similar localización identifica el mismo hallazgo. 2c y 2d. Axiales y coronales respectivamente, secuencias T1 con Gd demuestra extensa impregnación de contraste cortical en el hemisferio cerebral izquierdo en la localización temporo- occipito-parietal izquierda.

decide revisar los estudios anteriores en 10 años de seguimiento, y algunos de ellos presentaban hallazgos similares pero menos evidentes, con retorno al estado previo. Al descartar la posibilidad de recidiva tumoral, de otras etiologías posibles, y al comparar los estudios anteriores e identificar que los hallazgos de impregnación cortical por RMN habían desaparecido espontáneamente, el diagnóstico de SMART finalmente fue establecido. El EEG (03-06-2014) mostro trazado de vigilia anormal lento focal occipito-parietal izquierdo. Desde el año 2014 cuando se hizo el diagnóstico, el paciente se mantiene en tratamiento médico con antiagregante (Aspirina), estatina (Atorvastatina) y anticonvulsivantes (Difenilhidantoina/Fenobarbital). Ha continuado presentando alrededor de 10 episodios/año, el último severo en la última semana de Junio 2017, hospitalizado para recibir tratamiento analgésico y anticonvulsivante endovenoso, practicando TAC de cráneo que, nuevamente, no demostró evidencia de tumor activo ni hemorragia. En el última evaluación clínica neurológica control posterior a ese evento, se observa facies hipo psíquica, expresión lenta del lenguaje, hemiparesia derecha leve

y reflejo rotuliano derecho exaltado, con lenta recuperación posterior.

**Hallazgos imagenológicos:** En RMN de marzo 1996 se identificó lesión tumoral fronto-parietal izquierda de 3.5 cm, de comportamiento de intensidad de señal agresiva, con moderado edema, efecto de masa e impregnación heterogénea de contraste. Llamo la atención, el engrosamiento e impregnación meníngea de contraste adyacente a la lesión que sugiere origen meníngeo extra-axial (Figura 1). Varios estudios de imágenes realizados durante su evolución en equipos de RMN 1.5T y secuencias habituales con contraste (Gadolinio/Gd), no demostraron evidencias de lesiones adicionales a excepción de leve hiperintensidad en T2 en sustancia blanca adyacente al área quirúrgica sugestiva de desmielinización leve y



**Figura 3.** RMN con Gd practicada 2 semanas posteriores al cuadro clínico descrito en marzo 2014 presentado en la figura 2, demuestra desaparición completa de los hallazgos a nivel de corteza cerebral. 3a. Axial en secuencia FLAIR. 3b. Axial en secuencia T2. 3c. Coronal en secuencia T1 con Gd.

astrogliosis. Por lo menos en 3, de estas RMN con Gd en días posteriores a los eventos clínicos recurrentes descritos, se identificaron áreas de impregnación cortical de distribución occipito-parietal de tamaño variable. En RMN de marzo 2014, posterior a episodio clínico severo, patrón de hiper intensidad de señal cortical discreto en secuencias FLAIR y T2, sin evidencia de restricción en la difusión de protones de agua en secuencia difusión pesada (DWI), con impregnación cortical serpiginosa hemisférica de contraste en secuencia T1 con Gd, a nivel de los lóbulos temporal, occipital y parietal izquierdo (Figura 2). RMN con contraste dos semanas posteriores a este episodio demostró evidencia de resolución completa de los hallazgos identificados (Figura 3). Estudios sucesivos en 2015, 2016 y 2017, no demostraron cambios significativos a excepción de discreta desmielinización de sustancia blanca en el hemisferio izquierdo, adyacente al área de encefalomalacia post quirúrgica, sugestiva de astro-gliosis (las imágenes no se muestran).

## Discusión

Los ataques de migraña tipo isquémico después de radioterapia (SMART), constituye un síndrome presentado como complicación tardía posterior al diagnóstico de tumor cerebral maligno que recibió tratamiento radiante. Se presenta muchos años después (3-20 años) con síntomas neurológicos episódicos recurrentes y ataques de cefalea de tipo migraña. Sus signos neurológicos representados por un cuadro de isquemia cerebral, caracterizados por hemiparesia, hemiplejía homónima, hemianopsia, afasia y convulsiones que mejoran espontáneamente. Este síndrome fue descrito por Shuper y col. en el año 1995 (1-3). Estos pacientes presentan evidencias típicas por RMN caracterizadas por discreta hiper intensidad de la señal en secuencias T2 a nivel cortical temporal, occipital o parietal, con una importante impregnación de contraste en la corteza cerebral, hallazgos que desaparecen posteriormente, días o semanas después (4-6). Es más frecuente en sexo masculino tanto en niños, jóvenes como en adultos. Aun cuando se considera un síndrome reversible, se describe deterioro progresivo o lesión permanente de las funciones motoras del lado afectado hasta en un 45% de los pacientes. Hay evidencias imagenológicas de daño permanente por RMN en 27% de los casos, con los hallazgos típicos de necrosis laminar cortical, tan temprano como 17 días posterior al cuadro agudo. Gliosis e infiltrado celular peri vascular es el hallazgo histológico de estas lesiones (7-8).

El paciente presentado en este reporte tiene 14 años con el cuadro recurrente característico de SMART y múltiples evaluaciones de laboratorio, clínicas/paraclínicas e imagenológicas que no han demostrado evidencia alguna de recidiva tumoral. Describe en oportunidades crisis de cefalea migraña desencadenadas por ruidos intensos continuos. En oportunidades estos pacientes presentan convulsiones, pero las anomalías identificadas por RMN no pueden ser explicadas por un fenómeno post-ictal típico (9). El fenómeno fisiopatológico de este síndrome no está claramente definido, pero probablemente se trata de una vasculopatía post-radiante de presentación tardía que afecta la corteza occipito-parietal. Hay vasodilatación episódica con cefalea intensa tipo migraña, ruptura de la barrera hemato-encefálica, que ocasiona la salida de fluidos y contraste, edema cortical extracelular demostrado en las secuencias de RMN, que se recupera espontánea y completamente en las dos semanas siguientes (7-9). Estas hipótesis se confirman

por el aumento significativo de la perfusión por RMN en la corteza cerebral afectada de estos pacientes (10). Adicionalmente, los hallazgos de espectroscopía por RMN en SMART demuestran disminución en el pico de N-Acetil-Aspartato e incremento en los niveles de Creatinina/Colina, que corresponden a destrucción o daño neuronal transitorio con gliosis inespecífica leve. La ausencia del doble pico de lactatos sugiere que el vaso espasmo o los mecanismos isquémicos no están involucrados en la disfunción neuronal (11). Tampoco se observa profunda hipo intensidad de señal por residuos hemorrágicos en la corteza cerebral que pudieran explicar daño neuronal en las secuencias de susceptibilidad (SWI). Solo se identifican depósitos de residuos hemorrágicos en el lecho quirúrgico relacionados a cambios por resección tumoral (12).

El diagnóstico de SMART se basa en la historia médica, características clínicas y los hallazgos radiológicos. Se han propuesto los siguientes criterios diagnósticos:

A.- Historia remota de radioterapia craneal por tumor maligno.

B.- Manifestaciones clínicas prolongadas y reversibles después de años de la radiación que incluyan migraña, convulsiones, hemiparesia, déficit hemisensorial, defectos visuales, afasia, etc.

C.- Hiperintensidad anormal cortical en secuencias T2 y FLAIR e impregnación unilateral cortical por RMN en la región afectada de forma transitoria y reversible.

D.- Eventual recuperación parcial o completa de la clínica en horas, días o semanas después de su presentación.

E.- Negatividad completa de evidencia de tumor o recurrencia tumoral por medio de exámenes paraclínicos.

F.- Hallazgos no atribuibles a otra enfermedad (13).

El caso presentado cumple con todos estos criterios para el diagnóstico de SMART, con una representación sintomática excepcional debido al múltiple número de eventos por año y su variable intensidad.

Los diagnósticos diferenciales con presentación clínica similar que podríamos considerar son:

Pseudo progresión peri-ictal en pacientes con tumores cerebrales (PIPG), identificada en pacientes con tumores cerebrales que presentan convulsiones tónico-clónicas, varias décadas (2 a 4), posteriores al tratamiento con radioterapia. RMN demuestra impregnación focal cortical o leptomeníngea adyacente al área tumoral, considerada como recurrencia tumoral

que posteriormente no es demostrada. El cuadro mejora al ajustar de drogas antiepilépticas y con tratamiento esteroideo por vía oral (14). Ha sido considerado una vasculopatía post radiante con representación diferente al SMART. El cuadro de cefalea tipo migraña severa recurrente es más típico del SMART, sus síntomas comienzan más tempranamente (1-2 décadas) posteriores a radioterapia y su asociación a convulsiones es menos frecuente. La impregnación de contraste por RMN en SMART es más extensa y predomina en la corteza occipito-parietal.

Arteriopatía cerebral autosómica dominante con infartos subcorticales y leuco encefalopatía (CADASIL), constituye una enfermedad vascular arterial autosómica dominante que condiciona daño en pequeños vasos cerebrales causando infartos, desmielinización de la sustancia blanca con clínica de migrañas, trastornos visuales o convulsiones. Típicamente, se observa en adultos jóvenes con deterioro progresivo de las funciones intelectuales, trastornos cognitivos, cambios de personalidad y demencia (15). En SMART la edad de presentación es variable, su clínica recurrente y reversible sin evidencia déficit focal o extenso establecido, ni deterioro progresivo. El paciente presentado en este reporte se ha mantenido sin déficit por más de una década, después de innumerables eventos clínicos. Tampoco presenta evidencias por RMN de infartos y desmielinización isquémica crónica severa de la sustancia blanca, que es típica del CADASIL.

Encefalomiopatía mitocondrial, acidosis láctica y episodios parecidos a un accidente cerebrovascular (MELAS), es una enfermedad genética hereditaria sistémica que afecta particularmente el SNC y músculos, causando encefalopatía y miopatía progresiva severa y limitante. Se presenta siempre en edad infantil, luego de un periodo de desarrollo normal, con cefalea severa recurrente, debilidad, pérdida del apetito y convulsiones. A nivel del SNC por RMN se identifica desmielinización severa e infartos múltiples de distribución variada, trastornos motores y cognitivos con daño cerebral que progresa a demencia antes de los 40 años (16). En SMART no hay tipificación genética hereditaria, puede presentarse en edad infantil con clínica similar, pero no presenta daño cerebral, muscular, motor ni cognitivo permanente con progresión.

Síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES), se presenta generalmente en mujeres maduras con cuadro agudo de cefalea, convulsiones, trastornos visuales y alteración de la consciencia, asociados a crisis hipertensiva en pacientes con daño renal, agudo o crónico, enfermedad inmunológica o en

tratamiento con drogas inmunosupresoras(17). Nuestro paciente no tiene antecedentes de enfermedad renal ni HTA. La presentación de cefalea aguda tipo migraña recurrente con recuperación completa es muy típica del SMART. En PRES hay resolución clínica y por RMN espontánea pero no suele haber recurrencia, ni hallazgos tan amplios ni típicos. Aun cuando, en este reporte el diagnóstico de SAF fue considerado y recibió tratamiento por 6 meses, esto fue considerado años después de su presentación clínica inicial y no fue corroborado posteriormente.

Síndrome de vasoconstricción cerebral reversible (RCVS), es un desorden cerebrovascular caracterizado por dilatación y vasoconstricción arterial multifocal asociado, HSA no aneurismática, embarazo o exposición a ciertas drogas. Se manifiesta en mujeres de la cuarta década, con cefalea intensa aguda recurrente acompañada de fobia, náuseas, vómitos, confusión y visión borrosa. El diagnóstico por angiografía cerebral identificando focos múltiples de disminución de calibre arterial que resuelven espontáneamente en 1-3 semanas. Es auto limitado y de mínima recurrencia (18). El paciente presentado es un hombre joven, sin evidencia de exposición a drogas vaso activas con clínica de múltiple recurrencia sin déficit. Ninguna de las imágenes practicadas por TAC o RMN ha demostrado dilatación ni vasoconstricción, HSA, ni hemorragia parenquimatosa.

El caso presentado es excepcional en su manifestación clínica múltiple similar y recurrente, recuperación completa posterior y hallazgos por RMN que presentamos. No hay evidencia de relación hereditaria, asociación con drogas, afectación renal, evidencias clínicas de trastornos cognitivos o de

memoria, ni evidencias imagenológicas de lesiones focales o difusas que hayan progresado durante más de una década de seguimiento.

El tratamiento considerado en pacientes con SMART son los anti-convulsivantes, anti-agregantes plaquetarios y vasodilatadores cerebrales que tienen una respuesta variable. El paciente recibió tratamiento médico con analgésicos anti-inflamatorios no esteroideos, anti-agregantes (Aspirina/Clopidogrel), vasodilatadores cerebrales (nimodipina/Somazina), estatina (Atorvastatina) y anti-convulsivantes (Difenilhidantoína/Fenobarbital), pero nunca ha presentado mejoría significativa de los síntomas, sino una reducción lenta y progresiva del número e intensidad de los eventos en los últimos 4 años, asociado a leve atrofia y disminución de la fuerza muscular en mano y brazo derecho.

Como está descrito en la literatura, el desconocimiento de la presentación clínica del SMART y los hallazgos por RMN de este síndrome, pueden sugerir recurrencia tumoral e impulsar la búsqueda de evidencias por un diagnóstico histológico que pueden incluir la craneotomía para biopsia. Es de suma importancia el conocimiento de los antecedentes, clínica y los hallazgos imagenológicos por RMN en pacientes con SMART, para evitarles intervenciones quirúrgicas de riesgo o innecesarias para su evolución y terapéutica posterior.

### Conflictos de interés

Los autores declaran no tener ningún conflicto.

### Referencias

1. Shuper A, Packer RJ, Vezina LG, Nicholson HS, La fond D. Complicated migraine –like episodes in children following cranial irradiation and chemotherapy. *Neurology* 1995; 45: 1837-40. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
2. Black DF, Bartleson JD, Bell ML, Lachance DH. SMART: Stroke-like migraine attacks after radiation therapy. *Cephalalgia* 2006; 26:1137–42. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
3. Pruitt A, Dalmau J, Detre J, Alavi A, Rosenfeld MR. Episodic neurologic dysfunction with migraine and reversible imaging findings after radiation. *Neurology* 2006; 67:676–8. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
4. Black DF, Morris JM, Lindell EP, Krecke KN, Worrell GA, Bartleson JD, Lachance DH. Stroke-like migraine attacks after radiation therapy (SMART) syndrome is not always completely reversible: A case series. *AJNR Am J Neuroradiol* 2013; 34: 2298–303. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
5. Huvos AG, Rosen G, Dabska M, Marcove RC. Mesenchymal Condrosarcoma: a clinic pathologic analysis of 35 patients with emphasis on treatment. *Cancer* 1983; 51: 1230-7. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
6. Singh AK, Tantiwongkosi B, Moise AM, Altmeyer WB. Stroke-like migraine attacks after radiation therapy syndrome: Case report and review of the literature. *Neuroradiol J.* 2017; 1:1971400917690009. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
7. Ramanathan RS, Sreedher G, Malhotra K, Guduru Z, Agarwal D, Flaherty M, Leichter T, Rana S. Unusual case of recurrent SMART (stroke-like migraine attacks after radiation therapy) syndrome. *Ann Indian Acad Neurol.* 2016; 19: 399-401. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
8. Truntzer P, Monjour A, Gaultier C, Ahle G, Guillerme F, Boutenbat G, Stihart B, Salze P, Atlani D. [SMART syndrome: case report of a rare complication after cerebral

- radiation therapy]. *Cancer Radiother.* 2012; 16: 295-301. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
9. Kerklann JP, Lycklama á Nijeholt GJ, Wiggeraad R, Berghuis B, Postma TJ, Taphoorn M. SMART syndrome: a late reversible complication after radiation therapy for brain tumors. *J Neurol* 2011; 258: 1098-104. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
  10. Ardicli D, Gocmen R, Oguz KK, Varan A, Yalnizoglu D. Cerebral Hyper perfusion in a Child with Stroke-Like Migraine Attacks after Radiation Therapy Syndrome. *Neuropediatrics.* 2016; 47:259-62. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
  11. Gómez-Cibeira E, Calleja-Castaño P, González de la Aleja J, Sierra-Hidalgo F, Ruiz Morales J, Salvador-Álvarez E, Ramos-González A. Brain Magnetic Resonance Spectroscopy Findings in the Stroke-like Migraine Attacks after Radiation Therapy (SMART) Syndrome. *J Neuroimaging.* 2015; 25:1056-8. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
  12. Khanipour Roshan S, Salmela MB, McKinney AM. Susceptibility-weighted imaging in stroke-like migraine attacks after radiation therapy syndrome. *Neuroradiology.* 2015; 57:1103-9. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
  13. Zheng Q, Yang L, Tan LM, Qin LX, Wang CY, Zhang HN. Stroke-like Migraine Attacks after Radiation Therapy Syndrome. *Chin Med J (Engl)* 2015; 128: 2097-101. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
  14. Rheims S, Ricard D, van den Bent M, Taillandier L, Bourg V, Désestret V, Cartalat-Carel S, Hermier M, Monjour A, Delattre JY, Sanson M, Honnorat J, Ducray F. Peri-ictal pseudoprogression in patients with brain tumor. *Neuron Oncol.* 2011; 13: 775-82. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
  15. NIH US-NLM. Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and leucoencephalopathy (CADASIL) [internet]. 2013 [cited 2017 Jul 5]. Available from: <http://bit.ly/2h27ile> [[Google Scholar](#)]
  16. NIH US-NLM. Mitochondrial Encephalopathy, Lactic Acidosis and Stroke like episodes (MELAS) [internet]. 2013 [cited 2017 Jul 5]. Available from: <http://bit.ly/2wWtWps> [[Google Scholar](#)]
  17. Hobson EV, Craven I, Blank C. Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome: A Truly Treatable Neurologic Illness. *Perit Dial Int.* 2012; 32: 590-4. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
  18. Mehdi A, Hajj-Ali RA. Reversible cerebral vasoconstriction syndrome: a comprehensive update. *Curr Pain Headache Rep.* 2014; 18: 443. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

**Como citar este artículo:** Tenreiro A, Tenreiro O, Bustamante F, Rodríguez Y, Vanegas T, Agüero B, Bustamante E. Ataques de migraña tipo isquémico posterior a radioterapia (SMART): hallazgos en RMN. *Avan Biomed* 2017; 6: 236-43.



Avances en Biomedicina se distribuye bajo la Licencia Creative Commons Atribución -No Comercial -Compartir Igual 3.0 Venezuela, por lo que el envío y la publicación de artículos a la revista son completamente gratuitos.



## Hemorragia suprarrenal fetal. Reporte de caso (Fetal adrenal hemorrhage. Case report)

Keibiz Jiménez-Castillejo<sup>1</sup>, Eduardo Reyna-Villasmil<sup>1</sup>✉, Marta Rondón-Tapia<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Ginecología y Obstetricia. Hospital Central "Dr. Urquinaona". Maracaibo, Estado Zulia. Venezuela.

Recibido: 10 de Enero de 2017.  
Aceptado: 4 de Septiembre de 2017.  
Publicado online: 29 de Octubre de 2017.

[CASO CLÍNICO]  
PII: S2477-9369(17)06032-C

### Resumen (español)

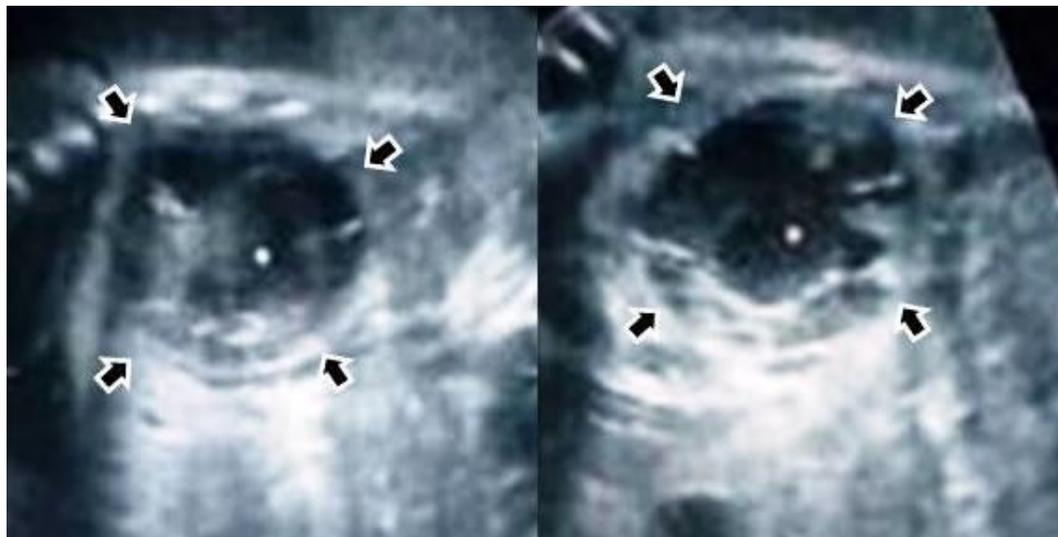
Las hemorragias suprarrenales son comunes en los recién nacidos pero también pueden ocurrir en el feto (1,7 casos por cada 1.000 nacidos vivos). Pueden observarse como una lesión completamente ecogénica, con ecogenicidad mixta o ecolucida, que es la principal diferencia con los tumores suprarrenales. Dado que la lesión está cerca del riñón, éstos pueden plantear algunos dilemas diagnósticos y terapéuticos. Una comparación seriada de las características ecográficas, incluyendo imágenes Doppler, puede ayudar a localizar y tratar de hacer el diagnóstico diferencial. Se presenta el caso de embarazada de 21 años de edad quien fue referida para evaluación adicional por la presencia de lesión abdominal fetal a las 36 semanas de embarazo. La paciente negaba antecedentes médicos de importancia. Se encontró una lesión abdominal cística anecoica, localizada superior al riñón derecho usando ecografía bidimensional. La ecografía tridimensional y Doppler de potencia demostró que la lesión se originaba de la glándula suprarrenal. Las concentraciones urinarias maternas de catecolaminas y sus metabolitos estaban dentro de límites normales. A las 40 semanas de embarazo, la paciente presentó parto vaginal obteniéndose recién nacido femenino sana. La ecografía neonatal mostró lesión quística con ecos heterogéneos en la glándula suprarrenal derecha. El diagnóstico de hemorragia suprarrenal se confirmó mediante ecografía de seguimiento postnatal.

### Palabras clave (español)

Hemorragia suprarrenal; Feto; Doppler; Ecografía prenatal

### Abstract (english)

Adrenal hemorrhages are common in newborns but may occur in the fetus (1.7 cases per each 1,000 newborns). They can be demonstrated as an entirely echogenic, mixed echogenic, or echolucent mass, which is the major difference from adrenal tumors. Since the lesion is close to the kidney, these can pose some diagnostic and therapeutic dilemmas. A serial comparison of ultrasound features, including Doppler imaging, may help to localize and try to make a differential diagnosis. We report a 21-year-old pregnant woman was referred for further assessment of fetal abdominal mass at 36 weeks' gestation. The patient denied any important medical history. An anechoic cystic abdominal lesion was found, located superior to the right kidney using two-dimensional ultrasound. Three-dimensional and power Doppler ultrasound demonstrated that the lesion aroused from the adrenal gland. Maternal urine catecholamine and its metabolites concentrations were within reference ranges. At 40 weeks' gestation, she delivered of a healthy female newborn. Neonatal ultrasound showed a cystic lesion with heterogeneous echoes in the right adrenal gland. The diagnosis of adrenal hemorrhage was confirmed by postnatal follow-up ultrasound.

**Keywords (english)***Adrenal hemorrhage; Fetus; Doppler; Prenatal ultrasound.*

**Figura 1.** Imagen transversal del abdomen fetal a las 36 semanas donde se observa la hemorragia suprarrenal fetal. Las flechas señalan la lesión quística en la glándula suprarrenal.

**Introducción**

La incidencia y patogénesis de la hemorragia suprarrenal fetal son desconocidas. Se estima que la incidencia de hemorragias suprarrenales neonatales es 1,7 por cada 1.000 nacidos vivos. Sin embargo, la tasa de detección prenatal es mucho menor debido a que casi siempre ocurre en el tercer trimestre. Las glándulas suprarrenales fetales son susceptibles a trauma y hemorragia debido a su tamaño relativamente grande y su gran vascularización (1).

El diagnóstico prenatal de alteraciones en la glándula suprarrenal fetal puede plantear dilemas diagnósticos y terapéuticos. De hecho, un número sustancial de tales lesiones, tanto quísticas como sólidas son neuroblastomas, algunos de los cuales presentan hemorragia intratumoral (2). La hemorragia suprarrenal generalmente se diagnostica, utilizando la ecografía, en el neonato y en contadas ocasiones se detecta en el periodo prenatal. A pesar del uso generalizado de la ecografía obstétrica, el diagnóstico prenatal de la hemorragia suprarrenal fetal no ha sido claramente definido y su aspecto ecográfico puede confundirse con otras patologías, por lo que siguen siendo escasos los casos reportados en la literatura (3). Se presenta un caso de hemorragia suprarrenal fetal detectado en el tercer trimestre.

**Caso clínico**

Se trata de paciente de 21 años de edad, primigesta quien fue referida para evaluación de tumoración abdominal fetal posterior a la evaluación ecográfica de rutina a las 35 semanas, sin otras malformaciones evidentes. La paciente negaba antecedentes médicos de importancia y durante el curso del embarazo no había presentado ningún signo / síntoma de hipertensión, cefalea, náuseas, vómitos, hemorragias o cualquier complicación obstétrica. También negaba antecedentes de traumatismos durante el embarazo y antecedentes familiares de malformaciones congénitas. Las ecografías del primer y segundo trimestre no mostraron alteraciones.

En la evaluación ecográfica fetal se encontró tumoración quística, única, de forma esférica, homogénea y anecoica entre la porción superior del riñón fetal derecho de aproximadamente 60 x 58 milímetros, sin septos, la cual desplazaba al estómago (figura 1). La ecografía tridimensional y el Doppler color demostraron que esta se originaba de la glándula suprarrenal al estar separada por un área ecolumincente y mostraba un patrón de vascularización en forma de anillo alrededor de la tumoración sin otras estructuras vasculares. Ambos riñones estaban normales, pero el riñón derecho estaba

desplazado hacia abajo y atrás por la tumoración. La biometría fetal, volumen de líquido amniótico, perfil biofísico y la circulación sanguínea feto-placentaria estaban normales. La paciente fue evaluado semanalmente sin observar variaciones ecográficas en el tamaño y forma de la lesión. Se determinaron los valores de catecolaminas y sus metabolitos en orina los cuales fueron normales (catecolaminas totales 60 mg/24 horas, valor normal 14 – 110 mg/ 24 horas; ácido vanililmandélico 4 mg/24 horas, valor normal 2 – 7 mg/24 horas).

A las 40 semanas, la paciente presentó parto vaginal, espontaneo y sin complicaciones, obteniéndose un recién nacido vivo femenino de 3.250 gramos. El puntaje de Apgar fue de 7 y 9 puntos al minuto y a los 5 minutos, respectivamente. Al examen físico no se palpaba tumoración en el flanco derecho ni ninguna otra alteración. Los valores de catecolaminas, hematología, plaquetas, perfil de coagulación y hormonales en la sangre de cordón umbilical estaban en rangos normales. La radiografía de abdomen no demostró la presencia de calcificaciones o tumoraciones. La ecografía del día siguiente al nacimiento mostró masa quística, esférica, de 50 x 44 milímetros con ecos heterogéneos en la glándula suprarrenal derecha, que desplazaba el riñón hacia abajo, confirmando el diagnóstico de hemorragia suprarrenal fetal. Los valores urinarios de catecolaminas totales fueron de 45 mg/24 horas y ácido vanilmandélico 2 mg/24 horas. Los controles ecográficos seriados mostraron resolución progresiva de la lesión 2 meses después del parto. Luego de 11 meses, el desarrollo somático y mental de la lactante es normal para su edad.

### Discusión

La glándula suprarrenal se desarrolla del mesodermo, que forma la corteza, y del ectodermo, que forma la médula. Durante la quinta semana de desarrollo fetal, las células mesoteliales localizadas entre la raíz del mesenterio y la gónada en desarrollo comienzan a diferenciarse en grandes órganos acidófilos, que forman la corteza, mientras que las células de cresta neural originadas en el sistema simpático invaden la porción central, donde se ordenan en forma de cuerdas y racimos. Estas células, mientras se desarrollan en neuroblastos, dan lugar a la médula y luego maduran para formar células ganglionares a las 18 - 20 semanas del embarazo. El tamaño de la glándula suprarrenal fetal es aproximadamente 20 veces su tamaño relativo en el adulto, alcanzando un peso de 2 -

4 gramos al momento del nacimiento. Es vascularizada por la arteria frénica inferior renal y aorta abdominal. La sangre venosa drena en una vena central que desemboca en la vena renal (izquierda) y directamente en la vena cava (derecha) (1).

La fisiopatología de la hemorragia suprarrenal fetal puede estar relacionada con aumento brusco de la presión intravascular, que se transmite en forma retrograda desde la vena cava inferior. En este caso no se pudo identificar la posible causa de la hemorragia fetal debido a que no se encontró evidencia de trombocitopenia o coagulopatías. La hipoxia puede ser otro factor predisponente, ya que se ha descrito que en los fetos con restricción del crecimiento intrauterino existe aumento del flujo diastólico en la glándula suprarrenal, llevando a un menor índice de pulsatilidad significativamente más bajo de la arteria suprarrenal, lo cual sugiere un "efecto protector suprarrenal" (5).

La hemorragia suprarrenal derecha es la más comúnmente descrita (75% de los casos) debido a la compresión por el hígado y la columna vertebral. Además, tiene una vena corta, que drena directamente en la vena cava inferior, mientras que la vena suprarrenal izquierda desemboca en la vena renal ipsilateral (6). Cohen y col. (7) describieron tres tipos de hemorragia suprarrenal: a) formación de hematoma central, en la que este altera la forma de la médula y atenúa la corteza suprayacente; b) necrosis total uní o bilateral, en la que la glándula (o glándulas) se agranda pero mantiene la forma; y c) lesiones segmentarias en las que se puede observar tejido suprarrenal normal adyacente a la lesión.

El diagnóstico de hemorragia suprarrenal se realiza cuando se encuentra una masa ecolucida que luego desaparece durante el seguimiento. Estas también pueden ser totalmente ecogénicas o ecogénicas mixtas cuando se evalúa en las diferentes etapas. La hemorragia activa parece sonoluciente. Posteriormente, se produce un coágulo que produce ecogenicidad difusa, involucionando en forma continua. Finalmente, a medida que se produce la licuefacción, la tumoración muestra ecogenicidad mixta y, eventualmente, se vuelve completamente anecoica (4). El uso de la ecografía Doppler diferenciación correcta de la glándula suprarrenal del riñón y otras estructuras abdominales y se puede demostrar la presencia de un patrón de vascularización en forma de borde alrededor de la lesión, un signo que ya se ha descrito previamente por angiografía (8).

La mayoría de las lesiones suprarrenales diagnosticadas en el periodo prenatal son neuroblastoma quístico. La apariencia ecográfica de este varía desde la lesión quística y homogénea a

tumoraciones hiperecogénicas con focos mixtos de calcificaciones, haciendo la diferenciación con la hemorragia suprarrenal fetal difícil, ya que algunos neuroblastomas ricamente vascularizados presentan hemorragia intratumoral. Por otra parte, a menudo tiene una red de vasos microscópicos con desplazamientos Doppler característicos de alta velocidad dentro del tumor y algunas pequeñas calcificaciones (9). En contraste, la hemorragia suprarrenal fetal puede tener calcificaciones periféricas y no se observa flujo sanguíneo dentro de la masa con el examen Doppler poder. En ocasiones las calcificaciones suprarrenales, como evidencia adicional de hemorragias suprarrenales fetal, pueden ser el único signo confiable para diferenciarlas de los neuroblastomas (1). La elevación de las concentraciones de catecolaminas y sus metabolitos (ácido vanilmandélico y ácido homovanílico) en la orina materna también podrían ayudar en la diferenciación (10).

Otros diagnósticos diferenciales durante el periodo prenatal incluyen quistes suprarrenales y corticales, secuestro pulmonar extralobar, hiperplasia suprarrenal congénita, riñón displásico multiquístico parcial, urinoma, quiste de duplicación gástrica, quiste esplénico, nefroma mesoblástico y duplicación del sistema renoureteral. Además, el síndrome de Beckwith-Wiedemann, frecuentemente está asociado con tumores suprarrenales y hemorragia suprarrenal (4).

El pronóstico de la hemorragia suprarrenal fetal suele ser bueno a menos que sea complicado con otras alteraciones. La insuficiencia suprarrenal rara vez se observa posterior al desarrollo del cuadro, aún en casos con hemorragia bilateral severa. El tejido suprarrenal funciona de forma residual en la región subcapsular en la mayoría de los casos y la insuficiencia suprarrenal sólo se manifiesta clínicamente cuando se destruye más del 90% de ambas glándulas (4). Los valores elevados de catecolaminas y sus metabolitos en la sangre de cordón umbilical luego del parto no se relacionan con la posibilidad de la aparición de insuficiencia suprarrenal, debido a que se consideran compensatorias. Por lo tanto, como en la mayoría de los casos la hemorragia suprarrenal, se resuelven

espontáneamente. Sin embargo, la valoración endocrinológica es obligatoria durante el periodo postnatal (6).

Las opciones terapéuticas de las lesiones suprarrenales diagnosticadas durante el periodo prenatal han cambiado de la exploración quirúrgica en todos los casos a una actitud expectante, basada en un seguimiento prenatal y postnatal estricto. El tiempo de observación y cuándo realizar la intervención quirúrgica siguen produciendo controversias (6). Sin embargo, la evaluación prenatal con monitoreo ecográfico apropiado puede evitar la cirugía en lesiones benignas que involucionan en forma espontánea. La evolución del presente caso ayuda a confirmar este aspecto.

Las tumoraciones suprarrenales fetales deben ser evaluadas de forma similar a las detectadas luego del nacimiento, en el caso que las concentraciones urinarias de ácido vanilmandélico y ácido homovanílico sean normales. Una lesión suprarrenal sólida o compleja que posteriormente se vuelve sonolucida e involuciona durante el seguimiento prenatal y/o postnatal, es consistente con hemorragia suprarrenal. Si la lesión aumenta de tamaño, no desaparece o presenta características sospechosas de neuroblastoma, incluso con concentraciones urinarias normales de ácido vanilmandélico y ácido homovanílico (10% de los casos con neuroblastoma tienen ácido homovanílico normal y 27,5% de los casos tienen ácido vanilmandélico normal) se debe considerar la posibilidad de tratamiento quirúrgico (3).

En conclusión, la hemorragia suprarrenal se puede producir y diagnosticar en el periodo prenatal y tiene un aspecto ecográfico variable. Las lesiones suprarrenales detectadas antes del parto pueden ser estudiadas y evaluadas con ecografía bidimensional y Doppler en forma similar a aquellas lesiones detectadas en el periodo postnatal para establecer su importancia clínica, pronóstico y conducta terapéutica.

### Conflictos de interés

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

### Referencias

1. Palas J, AlObaidy M, Ramalho M. Hemiscrotal hematoma in the newborn—don't forget adrenal hemorrhage. *J Pediatr.* 2015; 166: 491-91.e1. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
2. Gyurkovits Z, Maróti Á, Rénes L, Németh G, Pál A, Orvos H. Adrenal haemorrhage in term neonates: a retrospective study from the period 2001-2013. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2015; 28: 2062-5. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
3. Izbizky G, Elias D, Gallo A, Farias P, Sod R. Prenatal diagnosis of fetal bilateral adrenal carcinoma. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2005; 26: 669-71. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

4. Dahan M, Lim C, Salloum C, Azoulay D. Spontaneous bilateral adrenal hemorrhage following cholecystectomy. *Hepatobiliary Surg Nutr.* 2016; 5: 263-4. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
5. Mari G, Uerpaiojkit B, Abuhamad AZ, Copel JA. Adrenal artery velocity waveforms in the appropriate and small-for-gestational-age fetus. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1996; 8: 82-6. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
6. Velaphi SC, Perlman JM. Neonatal adrenal hemorrhage: clinical and abdominal sonographic findings. *Clin Pediatr (Phila).* 2001; 40: 545-8. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
7. Cohen EK, Daneman A, Stringer DA, Soto G, Thorner P. Focal adrenal hemorrhage: a new US appearance. *Radiology.* 1986; 161: 631-3. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
8. Schrank Y, Madeira M. Massive: hemorrhagic adrenal pseudocyst. *Am J Med.* 2014; 127: 823-5. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
9. Gali S, Anat I. Purely cystic adrenal lesion in a newborn evolving into a solid neuroblastoma. *J Clin Ultrasound.* 2015; 43: 126-8. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
10. Moon SB, Shin HB, Seo JM, Lee SK. Clinical features and surgical outcome of a suprarrenal mass detected before birth. *Pediatr Surg Int.* 2010; 26: 241-6. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)

**Como citar este artículo:** Jiménez-Castillejo K, Reyna-Villasmil E, Rondón-Tapia M. Hemorragia suprarrenal fetal. Reporte de caso. *Avan Biomed* 2017; 6: 244-8.



Avances en Biomedicina se distribuye bajo la Licencia Creative Commons Atribución -No Comercial -Compartir Igual 3.0 Venezuela, por lo que el envío y la publicación de artículos a la revista son completamente gratuitos.

## Apendagitis epiploica primaria simulando apendicitis aguda (Primary epiploic appendagitis mimicking acute appendicitis)

Eduardo Reyna-Villasmil <sup>1</sup>✉, Marta Rondón-Tapia <sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Ginecología y Obstetricia. Hospital Central "Dr. Urquinaona". Maracaibo, Estado Zulia. Venezuela.

Recibido: 19 de Mayo de 2017.

Aceptado: 29 de Octubre de 2017.

Publicado online: 30 de Noviembre de 2017.

[CASO CLÍNICO]

PII: S2477-9369(17)06033-C

### Resumen (español)

Los apéndices epiploicos son estructuras llenas de grasa, pediculadas y cubiertas de serosa que se originan de la pared externa del intestino hacia la cavidad peritoneal. La apendagitis epiploica primaria es una condición rara, benigna y auto-limitada, la cual puede ocurrir secundaria a torsión o por trombosis venosa espontánea del apéndice epiploica. Pueden ser asintomáticas o imitar una variedad de presentaciones agudas como torsión de quiste ovárico, diverticulitis o apendicitis aguda. Su principal manifestación clínica es el dolor abdominal. Se presenta un caso de apendagitis epiploica primaria simulando apendicitis aguda en una mujer de 16 años que acudió a la emergencia con dolor abdominal moderado – intenso. El examen físico fue normal con defensa en el punto de MC Burney. La radiografía simple de abdomen y el ultrasonido pélvico no mostraron lesiones. La laparoscopia mostró dos estructuras redondeadas, edematosas e hiperemias en la pared anterior del ciego que fueron extirpadas. La evaluación confirmó el diagnóstico.

### Palabras clave (español)

*Apendagitis epiploica primaria; apéndices epiploicos; apendicitis aguda.*

### Abstract (english)

Epiploic appendages are fat-filled, pediculated and serosa-covered structures originating in the external wall of the bowel, toward the peritoneal cavity. Primary epiploic appendagitis is a rare, benign, and self-limiting condition, which can occur secondary to torsion or by spontaneous venous thrombosis appendix epiploica. They may be asymptomatic or mimic a variety of acute presentations such as ovarian cyst torsion, diverticulitis or appendicitis. The main clinical manifestation is abdominal pain. We present a case of primary epiploic appendagitis mimicking acute appendicitis in a 16-years-old woman attended to emergency with moderate – intense abdominal pain. Physical exam was normal with defense at McBurney point. Simple abdominal radiography and pelvic ultrasound did not show any lesion. Laparoscopy showed two rounded, edematous and hyperemic structures on anterior wall of caecum that were excised. Histopathological evaluation confirmed the diagnosis.

### Keywords (english)

*Epiploic appendagitis; Epiploic appendages; Acute appendicitis.*

## Introducción

Los apéndices epiploicos son pequeñas prolongaciones peritoneales, inferiores a 5 centímetros de diámetro, que contienen vasos y grasa. Se localizan en la superficie serosa del colon, desde el ciego hasta la unión recto-sigmoidea (1,2). Existe un promedio de 50-100 apéndices epiploicos por persona y se sitúan en 2 hileras (3). Debido a su flujo sanguíneo limitado, forma pedunculada y excesiva movilidad pueden sufrir ocasionalmente infarto como resultado de torsión o trombosis venosa espontánea, produciendo una enfermedad inflamatoria denominada apendagitis epiploica primaria (2). Los casos de apendagitis epiploica primaria en el ciego son clínicamente significativos debido a que su sintomatología es similar a la apendicitis aguda y raras veces se diagnostican antes de la cirugía. El diagnóstico correcto es esencial debido a que los pacientes pueden ser tratados en forma conservadora y evitar la cirugía. Se presenta el caso de apendagitis epiploica simulando apendicitis aguda.

## Caso clínico

Se trata de una paciente femenina de 16 años, quien refería dolor abdominal en cuadrante inferior derecho, punzante, de moderada-fuerte intensidad y aparición súbita, continuo sin irradiación, náuseas, vómitos o fiebre. La paciente negaba antecedentes de importancia. La fecha de última regla fue 6 días antes de la aparición del cuadro.

Al examen físico, la temperatura era de 38,1°C, frecuencia cardíaca 105 latidos x minuto y presión arterial de 120/70 mm de Hg. No se observaron anomalías en el examen físico, excepto dolor y signos de defensa en el punto de McBurney. Los signos de Murphy y Rousing fueron negativos y los ruidos hidroaéreos estaban presentes y normales. Tanto el tacto vaginal como rectal estaba dentro de límites normales. Los exámenes de laboratorio mostraban conteo de leucocitos de 12.000/mm<sup>3</sup> con 82% de neutrófilos. El resto de los exámenes estaban dentro de valores normales. La radiografía simple de abdomen no mostró alteraciones. La ecografía abdomino-pélvica demostró la presencia de una pequeña cantidad de líquido libre en cavidad abdominal, con útero y anexos normales. No se pudo observar el apéndice. Considerando la severidad del dolor y la presencia de

signos de irritación peritoneal se decidió realizar la cirugía.

Durante la laparoscopia se observó la presencia de aproximadamente 20 mL de líquido serosanguinolento en la fosa iliaca derecha con apéndice cecal de apariencia normal. No se encontraron divertículos. La exploración cuidadosa demostró la presencia de estructuras redondeadas, edematosas e hiperémicas de aproximadamente 2 centímetros de diámetro en la cara anterior del ciego (figura 1). Se extirpó la lesión con inversión de la capa seromuscular del colon más apendicetomía. El postoperatorio transcurrió sin complicaciones y la paciente fue dada de alta al tercer día.

La evaluación histopatológica en las lesiones demostró la presencia de tejido adiposo degenerado con áreas de hemorragia, cambios inflamatorios en los vasos profundos, exudado de fibrina, presencia de histocitos y tejido fibrótico (figura 2), compatible con apendagitis epiploica. El apéndice cecal estaba normal sin evidencia de lesiones inflamatorias.

## Discusión

Las porciones del colon que más frecuentemente presentan apéndices epiploicas son colon transverso y el sigmoideas, siendo el 75% de los casos descritos en el hemicoolon izquierdo (4). Sin embargo, las afecciones cecales son clínicamente importantes porque imitan a la apendicitis aguda. Su incidencia relativa comparada con la apendicitis aguda es de 0,2% (5) y pueden ocurrir en el 0,3 al 1% de los pacientes en quienes se sospecha apendicitis y del 2 al



Figura 1. Apéndice epiploica en cara anterior del ciego.

7% de los pacientes con sospecha de diverticulitis (6). Más aún, la apendagitis epiploica primaria continúa siendo una causa rara de abdomen agudo (2). También puede sufrir calcificación secundaria a necrosis grasa aséptica, aumento de tamaño secundario a lipomas o metástasis y encarcelarse en una hernia (7). Existen varios grados de la torsión que van desde la torsión completa súbita hasta torsión insidiosa, lo cual produce cambios inflamatorios que van desde el cuadro agudo al crónico, respectivamente. El infarto, al principio es venoso y, si se prolonga en el tiempo, se hace isquémico (8).

Se han propuesto una serie de factores etiológicos que podrían predisponer a la torsión. La base angosta del pedículo de la apéndice epiploica permite que esta rote (4). También es posible que la obesidad represente un papel como parte de la patogénesis, debido a que los apéndices epiploicos hipertrofiados por la obesidad tienen mayores posibilidades de girar libremente (5).

La presentación clínica usualmente es atípica por la presencia de hallazgos clínicos y signos de irritación peritoneal. El síntoma principal, y generalmente único, es el dolor abdominal punzante, con defensa selectiva, de distribución variable, aunque con frecuencia localizado en fosa iliaca derecha de aparición súbita asociado a estado general conservado, síntomas gastrointestinales mínimos y febrícula solo en menos del 25% de los casos (3). Una cuarta parte de los pacientes tienen cambios en los hábitos evacuatorios, generalmente constipación. Algunos casos se presentan como una hernia femoral o inguinal, ya que el apéndice gira al entrar al anillo herniario durante episodios de tos (9). Los diagnósticos diferenciales incluyen, aparte de apendicitis aguda, diverticulitis, divertículo de Meckel, adenitis mesentérica, ileitis, colecistitis y patologías ginecológicas (1, 2).

Las pruebas de laboratorio no son concluyentes y generalmente se observa ligera leucocitosis, neutrofilia y elevación de los reactantes de fase aguda (1). Además, debido a la falta de signos clínicos patognomónicos, raras veces se considera este diagnóstico previo a la cirugía y generalmente se confunde con la apendicitis aguda. Tanto la ecografía abdominal como la tomografía computada son útiles en el diagnóstico preoperatorio (1, 10). La presencia de una estructura redonda u ovalada, que no se desplaza con la respiración profunda, no compresible, cerca de la pared colonica, sin flujo sanguíneo puede suministrar algunas pistas para el diagnóstico. La tomografía computada puede ser útil tanto para el diagnóstico preoperatorio como para la evaluación de los pacientes manejados en forma conservadora (10).

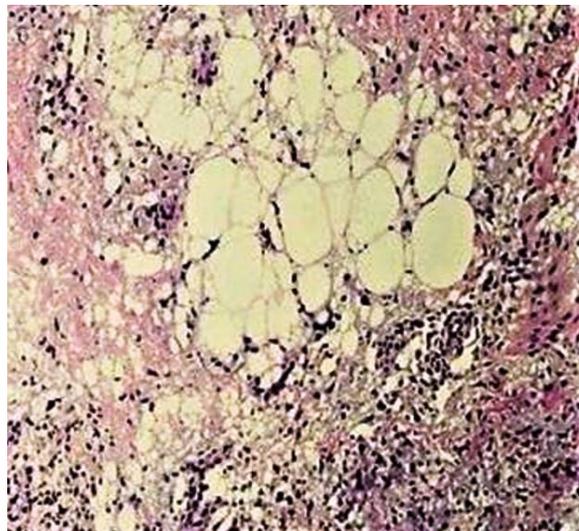


Figura 2. Tejido adiposo con necrosis extensa dentro del apéndice epiploica infartada. Ciego.

El tratamiento es conservador debido a que a mayoría de los casos responden a los analgésicos y la mejoría clínica se observa antes de los 7 días (1). Sin embargo, generalmente el diagnóstico se realiza al momento de la cirugía realizada bajo la sospecha de otra patología. El tratamiento quirúrgico (ligadura y extirpación) debe reservarse para los pacientes con dolor intenso y en aquellos casos que no responde al tratamiento conservador (1, 2). La laparoscopia ha demostrado ser útil tanto en el diagnóstico como tratamiento. La extirpación de la estructura infartada con inversión de la mucosa seromuscular es el tratamiento de elección con resultados satisfactorios y recurrencia excepcional (2).

El pronóstico de los pacientes es excelente con remisión completa del cuadro a las dos semanas (3). En algunos casos no tratados quirúrgicamente, la fase inflamatoria aguda es seguida por necrosis aséptica con posterior exfoliación y curación. Sin embargo, el apéndice epiploica puede adherirse a las asas intestinales o al mesenterio, causando obstrucción intestinal, generalmente del intestino delgado. Esto ocurre en 10% de los casos y está asociado a una alta mortalidad (9). En forma más rara, la infección secundaria del apéndice epiploica puede causar un absceso intraabdominal o peritonitis generalizada (11).

La apendagitis epiploica primaria es una causa rara de inflamación intraabdominal con sintomatología poco específica. Es necesaria la sospecha clínica y el uso de imágenes para realizar el diagnóstico y evitar cirugías innecesarias.

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener ningún conflicto.

Referencias

1. Boscarelli A, Frediani S, Ceccanti S, Falconi I, Masselli G, Casciani E, Cozzi DA. Magnetic resonance imaging of epiploic appendagitis in children. *J Pediatr Surg.* 2016; 51: 2123-5. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
2. Charfi M, Hedfi M, Ben Salah Y, El Fourti S, Chouchen A, Bouhaouala MH. Acute epiploic appendagitis imaging: Reporting of 3 cases and literature review. *Presse Med.* 2016; 45: 1061-5. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
3. Lorente C, Hearne CB, Taboada J. Recurrent epiploic appendagitis mimicking appendicitis and cholecystitis. *Proc (Bayl Univ Med Cent).* 2017;30: 44-6. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
4. Ullah I, Mahajan L, Magnuson D. Epiploic Appendagitis: A Rare Cause of Chronic Right Lower Quadrant Pain in a Child. *J Pediatr.* 2017; 182: 400-400.e1. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
5. Toprak H, Yildiz S, Kilicarslan R, Bilgin M. Epiploic appendagitis. *JBR-BTR.* 2014; 97: 174-5. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
6. Schnedl WJ, Krause R, Tafeit E, Tillich M, Lipp RW, Wallner-Liebmann SJ. Insights into epiploic appendagitis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2011; 8: 45-9. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
7. Eberhardt SC, Strickland CD, Epstein KN. Radiology of epiploic appendages: acute appendagitis, post-infarcted appendages, and imaging natural history. *Abdom Radiol (NY).* 2016; 41: 1653-65. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
8. Lo Re G, Carcione P, Vernuccio F, Martorana A, Midiri F, Cimador M, Salerno S. Primary epiploic appendagitis in a pediatric patient: prominent role of Magnetic Resonance Imaging in the diagnosis. *Minerva Pediatr.* 2015; 67: 529-30. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
9. Gupta V, Kumar S. Appendicitis epiploicae: An unusual cause of acute abdomen in children. *J Indian Assoc Pediatr Surg.* 2008; 13: 83-4. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
10. Nadida D, Amal A, Ines M, Makram M, Amira M, Leila BF, Lotfi H. Acute epiploic appendagitis: Radiologic and clinical features of 12 patients. *Int J Surg Case Rep.* 2016; 28: 219-22. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
11. Saleem I. Torsion of appendices epiploicae of the colon: a case report. *J Indian Med Assoc.* 2007; 105: 654. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

**Como citar este artículo:**  
 Reyna-Villasmil E, Rondon-Tapia M. Apendagitis epiploica primaria simulando apendicitis aguda. *Avan Biomed* 2017; 6: 249-52



Avances en Biomedicina se distribuye bajo la Licencia Creative Commons Atribución -No Comercial -Compartir Igual 3.0 Venezuela, por lo que el envío y la publicación de artículos a la revista son completamente gratuitos.

Torres A, Mejía M, Chipia J. Calidad de la atención en medicina de familia. Centro de atención médica integral de la Universidad de Los Andes. *Avan Biomed* 2017; 6: 178-87.

**Material suplementario 1**  
**INSTRUMENTO DE SATISFACCIÓN DEL USUARIO**

Nombre del establecimiento de Salud: \_\_\_\_\_

Se está haciendo un estudio con los pacientes para conocer sus necesidades y su opinión sobre el servicio que se presta en esta Institución. Sus respuestas son confidenciales.

**Parte IA: Aspectos generales**

<b>1. Datos de identificación del paciente:</b> _____ <b>2. Facultad</b> _____ <b>3. Sexo:</b> Masculino ( ) Femenino ( ) <b>4. Edad:</b> Años cumplidos ( ) <b>5. Actividad en la ULA:</b> Obrero ( ) Administrativo( ) Profesional ( ) Profesor ( ) Estudiante ( ) Familiar( ) <b>6. Grado de Instrucción:</b> a.- Educación Universitaria Completa b.-Educación Universitaria Incompleta c.- Educación Media General Completa d.-Educación Media General Incompleta e.-Educación Primaria Completa f.- Educación Primaria Incompleta g.-Sin estudios			
<b>7. Profesión del Jefe de Familia</b> a.- Universitaria b.-Técnica c.- Empleados sin profesión d.- Obreros especializado e.- Obrero no especializado	<b>8. Nivel educativo de la Madre</b> a.- Educación Universitaria Completa b.-Educación Universitaria Incompleta c.- Educación Media General Completa d.-Educación Media General Incompleta e.-Educación Primaria Completa f.- Educación Primaria Incompleta g.-Sin estudios	<b>9. Fuente de Ingreso</b> a.-Fortuna heredada o adquirida b.-Honorarias, ganancia o beneficios c.-Sueldo mensual d.-Salario semanal/destajo e.-Donación, publica privada	<b>10. Condiciones de la vivienda.</b> a.- Vivienda en óptimas condiciones de lujo b.- Vivienda en óptimas condiciones sin lujo c.- Vivienda en buenas condiciones d.- Vivienda con reducido espacio y condiciones sanitarias deficitarias. e.- Rancho o vivienda con condiciones sanitarias no adecuadas

**Parte IIA. SATISFACCIÓN DEL USUARIO SOBRE LA ATENCIÓN RECIBIDA**

11. ¿Usted sintió que fue tratado bien durante su permanencia en el centro de salud?
  - a. Sí
  - b. No
12. ¿Usted sintió confianza con el médico para expresar sus problemas de salud?
  - a. Sí
  - b. No
13. ¿El personal que le atendió le explicó sobre el examen qué se le iba a realizar?
  - a. Sí
  - b. No
14. ¿El médico le realizó un examen completo durante la consulta médica?
  - a. Sí
  - b. No
15. ¿El personal que le atendió le explicó con palabras fáciles de entender, sobre el problema de salud o resultado de la consulta?

Torres A, Mejía M, Chipia J. Calidad de la atención en medicina de familia. Centro de atención médica integral de la Universidad de Los Andes. *Avan Biomed* 2017; 6: 178-87.

- a. Sí  
b. No
16. ¿Le dieron indicaciones en un récipe en forma clara para Ud.?  
a. Sí  
b. No
17. ¿El personal que lo atendió le explicó los cuidados a seguir con respecto a cambios en su estilo de vida y tratamiento?  
a. Sí  
b. No
18. ¿El personal le respetó sus creencias en relación con la enfermedad y su curación?  
a. Sí  
b. No
19. ¿El horario de atención del centro de salud le parece conveniente?  
a. Sí  
b. No  
Si no le parece conveniente, ¿Qué horario sugiere? \_\_\_\_\_
20. ¿El tiempo que Ud. esperó para ser atendido fue adecuado?:  
a. Sí  
b. No
21. ¿Le parecieron cómodos los ambientes para la atención de salud del centro asistencial: sala de espera, consultorio de enfermería, consultorio médico, servicio de RX, farmacia y laboratorio, entre otros?  
a. Sí  
b. No
22. ¿Se encuentra limpio el centro de salud?  
a. Sí  
b. No
23. ¿Se respetó su privacidad durante la consulta?  
a. Sí  
b. No
24. En términos generales ¿Considera usted que le resolvieron el problema o motivo de búsqueda de atención?  
a. Sí  
b. No
25. En términos generales ¿Se siente usted satisfecho con la atención recibida?  
a. Sí  
b. No

**Parte IIIA. OPINIONES Y SUGERENCIAS RESPECTO A LA ATENCIÓN RECIBIDA**

26. Enuncie opiniones y sugerencia de la atención recibida

---

---

---

Torres A, Mejía M, Chipia J. Calidad de la atención en medicina de familia. Centro de atención médica integral de la Universidad de Los Andes. *Avan Biomed* 2017; 6: 178-87.

**Material suplementario 2**

**INSTRUMENTO DE SATISFACCIÓN DEL EQUIPO DE SALUD**

**Parte IB. INFORMACIÓN GENERAL**

**Establecimiento de salud donde labora:**

En las siguientes preguntas marque la alternativa que más se acerque a su situación actual como trabajador del centro de salud:

1. ¿A qué grupo ocupacional pertenece?
  - a. Médico de familia
  - b. Personal de Enfermería
  - c. Trabajador Social
  - d. Técnico en registros de salud
  - e. Otro (especifique) \_\_\_\_\_
2. ¿Cuál es su condición laboral en el Centro de Salud?
  - a. Fijo
  - b. Contratado
  - c. Suplente
  - d. Otro (especifique) \_\_\_\_\_
3. ¿Cuál es su tiempo de servicio en el Ambulatorio?
  - a. Menos de 1 año
  - b. De 1 a 4 años
  - c. Cinco años o más

**Parte IIB. APRECIACIONES SOBRE SU AMBULATORIO.**

A continuación tiene Ud. una lista de afirmaciones o puntos de vista relacionados con el trabajo, cargo o puesto que usted desempeña. Sírvase calificar cada una de las frases usando la escala de puntuación del 1 al 5, de tal manera que el puntaje que asigne denote su conformidad con lo que ha declarado.

El puntaje y la clave de respuesta a cada afirmación se asignarán de acuerdo a la siguiente tabla:

**El puntaje lo selecciona a continuación**

- (5) Totalmente de acuerdo con la opinión.
- (4) Muy de acuerdo con la opinión.
- (3) Medianamente de acuerdo con la opinión.
- (2) Casi en desacuerdo con la opinión.
- (1) Totalmente en desacuerdo con la opinión.

**Trabajo Actual**

4	Los objetivos y responsabilidades de su trabajo son claros, por tanto Ud. conoce qué se espera de las acciones a cumplir.	5	4	3	2	1
5	El trabajo en su servicio está bien organizado.	5	4	3	2	1
6.	Puede en su trabajo poner en juego y desarrollar sus habilidades.	5	4	3	2	1
7.	A usted se le proporciona información oportuna y adecuada para el desempeño y resultados alcanzados en la actuación al paciente y la familia.	5	4	3	2	1

**Trabajo General**

8.	Siente que puede adaptarse a las condiciones que ofrece el medio laboral de CAMIULA.	5	4	3	2	1
9.	La institución le proporciona los recursos necesarios, herramientas e instrumentos suficientes para tener un buen desempeño en su trabajo.	5	4	3	2	1

Torres A, Mejía M, Chipia J. Calidad de la atención en medicina de familia. Centro de atención médica integral de la Universidad de Los Andes. *Avan Biomed* 2017; 6: 178-87.

10.	En términos generales se siente satisfecho con la institución de salud (CAMIULA).	5	4	3	2	1
<b>Interacción con el jefe inmediato</b>						
11.	Considera usted que los Directivos y/o jefes generalmente le reconocen su trabajo.	5	4	3	2	1
12.	Percibe usted que los Directivos y/o jefes dan solución a los problemas de manera creativa y buscan constantemente la innovación y las mejoras para la Institución.	5	4	3	2	1255
13.	Cree usted que los Directivos y Jefes toman decisiones con la participación de los trabajadores del centro de atención.	5	4	3	2	1
14.	Piensa usted que los directivos del centro de atención hacen los esfuerzos necesarios para mantener informados oportunamente a los trabajadores sobre los asuntos que les afectan e interesan, así como del rumbo de la institución.	5	4	3	2	1
<b>Oportunidades de Progreso</b>						
15.	Usted tiene suficiente oportunidad para recibir capacitación que le permita el desarrollo de sus habilidades asistenciales para la atención integral.	5	4	3	2	1
16.	Usted tiene suficiente oportunidad para recibir capacitación que permita su desarrollo humano como profesional.	5	4	3	2	1
<b>Remuneraciones e incentivos</b>						
17.	Percibe usted que su sueldo o remuneración es adecuada en relación al trabajo que realiza y a su calidad de vida.	5	4	3	2	1
18.	Cree usted que la institución se preocupa por las necesidades primordiales del personal médico y de todos los integrantes del equipo de salud.	5	4	3	2	1
19.	Considera usted que los compañeros de trabajo en general, están dispuestos a apoyarse para completar las actividades, aunque esto signifique un mayor esfuerzo.	5	4	3	2	1
20.	Usted está satisfecho con los procedimientos disponibles para resolver los reclamos de todos los trabajadores del centro asistencial.	5	4	3	2	1
<b>Ambiente de Trabajo</b>						
21.	Usted tiene conocimiento claro y transparente las políticas y las normas del personal de la institución.	5	4	3	2	1
22.	Cree usted que los trabajadores son tratados bien, independientemente del cargo que ocupan.	5	4	3	2	1
23.	Considera usted que el ambiente de la Institución le permite expresar opiniones con franqueza a todo nivel sin temor a represalias.	5	4	3	2	1
24.	El nombre y prestigio de su institución es gratificante para usted	5	4	3	2	1

**Parte IIIB. SECCIÓN DE COMENTARIOS Y SUGERENCIAS.**

**INSTRUCCIONES.** Si existen asuntos especiales que usted desea destacar, escriba sus comentarios en esta página.  
**POR FAVOR, NO FIRME.** (Recuerde que esta encuesta es anónima). Siéntase en libertad de expresar su opinión sobre el tema(s) que le preocupe y desee hacer de su conocimiento:

---



---



---

Torres A, Mejía M, Chipia J. Calidad de la atención en medicina de familia. Centro de atención médica integral de la Universidad de Los Andes. *Avan Biomed* 2017; 6: 178-87.

### Material suplementario 3

#### INSTRUMENTO DE EVALUACIÓN DE LA CALIDAD EN EL CENTRO DE ATENCIÓN

Esta herramienta le ayudará a determinar el estado de las condiciones de su centro de salud. Para llenar este formulario es necesario que marque con una **X** la casilla que en su mejor criterio, corresponde al grado de cumplimiento del centro asistencial en la pregunta respectiva. Es importante que usted responda todas las preguntas que se le hacen y que conteste en solo una de las casillas de puntuación.

**A los criterios a evaluar se les asignará el siguiente puntaje: Cumple = 2 puntos. No cumple = 1 punto**

<b>1.1. Infraestructura</b>	<b>Cumple</b>	<b>No cumple</b>
1. La institución cuenta con los servicios básicos (electricidad, agua potable, teléfono y disposición de excretas)		
2. La institución cuenta con servicios sanitarios: baños y lavamanos para el público y personal, tienen éstos señalización y ventilación adecuada		
3. Existen ambientes definidos para: información de usuarios, validación de derechos, salas de espera, consultorios de Medicina Familiar y otras especialidades, Emergencia, servicios generales como mantenimiento y aseo.		
4. La iluminación natural de todos los ambientes es suficiente para las actividades diarias corrientes; la temperatura y ventilación son adecuadas.		
5. Las paredes (internas y externas) se hallan en buen estado, son agradables y no se encuentran goteras ni filtraciones.		
6. Se dispone de un plan de urgencias e infraestructura en caso de desastre.		
7. La instalación eléctrica se encuentra funcionando con interruptores y tomas de corriente en buen estado.		
8. En los ambientes, el mobiliario, equipo, utensilios y demás artículos se encuentran ubicados funcionalmente, sin que exista improvisación para su ubicación.		
<b>1.2 Equipamiento</b>	<b>Cumple</b>	<b>No cumple</b>
9. En el consultorio de Medicina Familiar existen: mesa de examen, 2 sillas, 1 escritorio, balanza de peso/talla, tensiómetro, equipo diagnóstico (otoscopio y fondo de ojo), cinta métrica, termómetro, negatoscopio y equipo básico de ginecobstetricia.		
10. La sala de espera es adecuada en mobiliario y permite un mínimo de comodidad a los usuarios.		
11. En la sala de espera el usuario (a) puede contar con material o equipo educativo para la salud (Tv/video) que se encuentren funcionando permanentemente.		
12. Existen estrategias y procedimientos escritos a seguirse en el caso de fallas de equipos, especialmente de la cadena de frío.		
13. Existe un procedimiento para detectar equipos obsoletos, técnica antigua, ausencia de repuestos, para gestionar su descarte.		
14. El 100% de funcionarios a cargo o en relación de los equipos, conoce que existen normas escritas y sabe cómo proceder en el caso de fallas de los mismos.		
15. Se desechan los recipientes, equipos, agujas y utensilios denominados "desechables", después de un solo uso.		
16. Existe equipo de alta tecnología que permita la conexión en red, para acceso a información, expedientes y/o actualización en atención de programas al personal.		
<b>1.3. Prevención</b>	<b>Cumple</b>	<b>No cumple</b>
17. En su consultorio se conoce la población total del área geográfica asignada, por sexo y grupo de edad y estos datos se hallan registrados.		

18. El centro de salud posee refrigerador con termómetro y hoja de control. Dentro del mismo se encuentran ordenadas e identificadas vacunas. Debe incluirse plan de emergencia descriptivo en caso de falla eléctrica.		
19. Existe un procedimiento para la capacitación del personal en las normas de la cadena de frío.		
20. El personal recibe adiestramiento y capacitación en comunicación interpersonal para orientación y charlas educativas.		
<b>1.4. Información</b>	<b>Cumple</b>	<b>No cumple</b>
21. Existe un responsable específico de la información que está identificado y que se encuentra permanentemente en un lugar visible al usuario(a) en los horarios de atención.		
22. Existe un sistema de sugerencias y quejas del usuario(a) con buzón y/o libro de quejas, cuyos afiches son visibles y explicativos en los ambientes de espera y consultorio.		
23. En un recorrido el (la) usuario(a) identifica con facilidad desde el ingreso hasta la salida la ubicación de cada uno de los consultorios y demás dependencias.		
24. Todo el personal utiliza identificación clara y visible.		
25. Existen afiches visibles, enmarcados, donde se explican programas y servicios del centro de salud y derechos de los usuarios con lenguaje claro y que permiten información y educación permanente.		
26. Existe un reglamento interno para el personal que especifica las características del trato al usuario(a) e incluye normas sobre las conductas e interacción con estos.		
27. Existe un sistema de visitas a domicilio y/o comunidad que en forma regular con medios escritos y gráficos anuncia los beneficios y prestaciones del centro de salud.		
28. Se informa al paciente sobre las bondades de CAMIULA.		
<b>1.5. Limpieza</b>	<b>Cumple</b>	<b>No cumple</b>
29. Existe un manual de procedimientos y funciones de limpieza que conoce el personal.		
30. Se dispone en forma permanente de material de limpieza como escoba, jabón, detergente, bolsas plásticas y basureros.		
31. Existe un programa de capacitación para el personal de limpieza sobre la correcta utilización de los desinfectantes y procedimientos de limpieza.		
32. Está definida la responsabilidad de supervisión de la limpieza en forma escrita a cargo del administrador como responsable.		
33. Los pisos son limpiados dos veces al día, con jabón y/o detergente y existe prohibición de barrido en seco, excepto casos especiales como consultorios, circulación del público o pisos especiales.		
34. En el interior del consultorio no existe basura acumulada.		
35. Cuenta con un responsable de limpieza y los procedimientos están normalizados, incluyendo el uso de desinfectantes. Existen normas para el tratamiento de elementos o excretas potencialmente contaminantes (hepatitis B, VIH, SIDA, salmonelosis).		
36. Los pisos, techos, estructura física, puertas y ventanas de la infraestructura son revisados periódicamente al menos una vez al año para efectuar reparaciones y corregir posibles problemas.		
37. El personal dispone de baños accesibles y limpios.		
<b>1.1. Procedimientos</b>	<b>Cumple</b>	<b>No cumple</b>
38. Existen en uso el centro de registros de salud con las historias archivadas y al concluir la consulta, los archivos están numerados de acuerdo al código del consultorio.		

39. En la historia clínica es posible constatar que se registran y llenan todas las casillas contempladas en la misma así como se define el diagnóstico y terapéutica. Las historias clínicas tienen firma y sello legible del médico.		
40. Están identificados los procesos críticos (protocolos) en la atención médica al usuario en consulta externa de las patologías más frecuentes. Los protocolos han sido elaborados por el personal del ambulatorio y validados por los médicos.		
41. El centro de salud ha implementado un sistema de revisión de historias clínicas y el mismo se cumple periódicamente.		
42. Existe un comité de calidad y equipos de mejoramiento continuo que se reúnen al menos una vez al mes.		
43. El centro de salud cuenta con caja chica reglamentada en forma escrita, es posible conocer los ingresos y egresos de la misma en el momento de la evaluación, además se rinden cuentas de manera regular.		
44. Existe una persona responsable de la estadística que puede proporcionar información oportuna y completa de los servicios que otorga el centro de salud y existe una serie anual resumida.		
45. La oficina de personal tiene registrado a la totalidad del personal profesional y no profesional, así como la existencia y planificación de las vacaciones.		
46. El centro de salud ha implementado un sistema de citas previas para la consulta de Medicina Familiar.		
47. El promedio de tiempo de espera en la consulta en Medicina de Familia de los usuarios previamente citados es de 20 minutos o más.		
48. Existe una evaluación de 5 expedientes clínicos por consultorio mensual, que son analizados por un Comité de evaluación y retroinformación de los resultados. (Auditorías de la atención de Salud).		
49. Existe un plan de motivación y desarrollo permanente del personal, donde se incluye estímulos, incentivos y reconocimientos, el cual se cumple con regularidad.		
<b>1.2. Enfermería</b>	<b>Cumple</b>	<b>No cumple</b>
50. El centro de salud cuenta con una jefatura de Enfermería.		
51. La toma de signos vitales es realizada por la auxiliar de enfermería y/o enfermera de cada consultorio.		
52. El personal de enfermería conoce los horarios, responsabilidades y otros procedimientos administrativos y de relacionamiento profesional con el centro de salud.		
53. El personal de enfermería ha organizado equipos de trabajo y/o charlas para apoyar al mejoramiento humano y profesional de su personal (pueden ser charlas informales).		
54. El personal de enfermería se reúne tan frecuentemente como sea necesario, pero no menos de 6 veces al año, para identificar problemas de su área. Se lleva un libro de actas que documenta todas las recomendaciones o acciones propuestas.		
<b>1.3. Consulta</b>	<b>Cumple</b>	<b>No cumple</b>
55. El horario de atención de los consultorios de Medicina Familiar es de 8 horas por turno en forma diaria, cuenta con apoyo de radiología y laboratorio, al menos por seis horas de atención.		
56. Sin necesidad de hacer cálculos, el centro de salud puede precisar el número de horas médicas y de enfermería ofertadas y de establecer que existe al menos una hora de enfermería por cada hora médica.		

57. En visita a consultorios se puede observar la existencia de: formularios de historias clínicas, hojas de evolución, recetas, exámenes complementarios, referencias.		
58. Existe un programa de educación permanente para el personal de Medicina Familiar, que se ejecuta regularmente al menos en un 50% con el personal de Medicina General.		
59. El personal de cada consultorio de Medicina Familiar conoce su área de influencia y su pirámide poblacional.		
60. Se utiliza una hoja de registro diario de usuarios(as) en cada consultorio, que se encuentra en uso verificable por revisión del día anterior.		
61. Se utiliza de manera sistemática árboles de decisión (algoritmos de diagnóstico y tratamiento) en los programas de atención en salud.		
62. Existen normas de protocolo y atención para las enfermedades de consulta más frecuentes del centro de salud.		
63. Los(as) médicos(as) atienden de acuerdo a normas y protocolos en vigencia.		
64. El usuario(a) percibe que es escuchado activamente por el médico, durante la consulta.		
65. El médico comunica en forma sencilla, clara y con lenguaje adecuado acerca de su padecimiento y su diagnóstico, los pasos a seguir y su tratamiento.		
<b>1.4. Medicamentos</b>	<b>Cumple</b>	<b>No cumple</b>
66. Existe farmacia en el Ambulatorio y tiene un reglamento de funcionamiento.		
67. La farmacia del centro de salud está dirigida por un farmacéutico titulado y legalmente habilitado.		
68. Existe un sistema de reposición de medicamentos en uso, donde al menos cada mes se solicite un nuevo pedido al almacén central.		
69. La entrega de medicamentos se utiliza utilizando la regla de "Primeros en expirar primeros en salir".		
70. La cantidad de medicamentos requeridos son almacenados con inventario semanal y mensualmente son supervisadas por el regente de farmacia.		
71. En todos los consultorios están presentes los formularios terapéuticos.		
72. El personal encargado de la entrega de medicamentos a los usuarios, lo hace en forma cordial y amable.		
<b>1.10. Referencia</b>	<b>Cumple</b>	<b>No cumple</b>
73. Se disponen de normas de referencia y contra referencia para derivar los casos que exceden la capacidad resolutoria del centro de salud a establecimientos de mayor complejidad.		
74. Están claramente definidas las competencias del centro de salud, en relación al nivel de atención y complejidad de las prestaciones que debe atender. Debe existir un documento normativo de las prestaciones que deriva.		
75. El centro de salud cuenta con un sistema de comunicación (teléfono, radio o ambos) en pleno funcionamiento.		
76. Verificar el listado y cumplimiento de al menos tres casos que hayan requerido del sistema de referencia y contra referencia en la revisión de una muestra aleatoria.		
77. El centro de salud cuenta con una ambulancia o transporte propio o contratado para realizar la transferencia de pacientes de acuerdo a requerimiento.		
78. Se informa al usuario(a) que una vez terminada su atención debe retornar a su consultorio del centro de salud para dar continuidad a la atención.		
79. Existe un laboratorio de análisis clínicos en el que se puede procesar sin delegar a otro laboratorio los análisis del centro de salud.		
<b>1.11. Gestión</b>	<b>Cumple</b>	<b>No cumple</b>

80. El centro de salud cuenta con un médico que conduce la atención, elegido por concurso de méritos y según normas institucionales, el cual organiza y preside el Comité de calidad.		
81. El centro de salud debe contar con un inventario de equipamiento, instrumental y laboratorio, así como listado de prestaciones que otorga cada uno de los servicios de la institución.		
82. Existe una declaración escrita de la visión y misión del Ambulatorio y todo el personal y los miembros de la dirección y de la comunidad están familiarizados con ella.		
83. Existen las descripciones detalladas de los cargos del personal y todas están actualizadas.		
84. El centro de salud cuenta con un manual de los procedimientos administrativos y trámites de rutina en los que se encuentran estipulados en forma escrita los principales pasos de cada circuito.		
85. Cada usuario(a) está asignado(a) a un profesional del centro de salud, de acuerdo con su comunidad, por el que se canalizan las transferencias a otros especialistas si el caso ameritara.		
86. Existe una programación mensual para reuniones de educación médica continua, se realiza enseñanza en las 20 patologías más frecuentes en el centro de salud, especialmente de aquellas en los que se observa menores índices de congruencia Clínico, Diagnóstico y Tratamiento.		
87. Existe programación para ofrecer Educación para la Salud de acuerdo a las necesidades prevalentes desde el punto de vista Biopsicosocial.		

### Instrucciones a los autores

Se aceptan solamente artículos inéditos relacionados con cualquier aspecto de las ciencias biomédicas. Todo trabajo que se desee publicar debe enviarse a la Revista utilizando el correo electrónico: [avanbiomed.idic@gmail.com](mailto:avanbiomed.idic@gmail.com), el mismo debe distribuirse en (4) archivos diferentes identificados de la siguiente manera:

- **Carta al Editor:** debe contener el nombre de todos los autores y sus respectivos correos electrónicos, título del trabajo, descripción corta del trabajo detallando el impacto de los resultados obtenidos, conflictos de interés, el tipo de artículo (Revisiones, Estado actual del problema, Artículos originales, Casos clínicos, Cartas al editor, Comunicaciones rápidas o noveles) y el área (Ciencias Básicas ó Clínicas).
- **Manuscrito:** compuesto por el cuerpo del trabajo en el siguiente orden: primera página con el título, autores con sus direcciones institucionales, e información del autor de correspondencia; segunda con el resumen; tercera página con el resumen en inglés; cuarta página con el cuerpo del trabajo; referencias; y la última página con las leyendas de las figuras debidamente identificadas. El trabajo puede ser publicado en idioma Inglés o Español. Debe incluir los datos del autor de correspondencia: dirección completa, número telefónico, número de fax, y correo electrónico. El Resumen y Abstract debe ser entre 250 palabras, incluyendo un máximo de 10 palabras clave.
- **Resumen en inglés:** En el caso de los manuscritos en español aceptados, los autores deben enviar una **Certificación del idioma inglés del abstract** en un plazo menor a dos semanas, emitido por la escuela de idiomas de una universidad de reconocida trayectoria del país al que pertenece o de un instituto de reconocimiento internacional.
- **Tablas:** las cuales se enumeran según orden de aparición en números arábigos, en formato sencillo (sin color). Cada una de las tablas debe tener un título breve, y si es necesario aclaratorias se deben hacer como notas al pie de página de la misma. Las unidades de medidas y estadísticas deben ser debidamente identificadas.
- **Figuras:** en formato TIFF de 200 – 300 dpi en resolución CMYK (para impresión). Cada figura ocupa una página del archivo, y la leyenda de ellas deben estar contenidas en el manuscrito.

Los documentos y las tablas deben ser enviados como archivo WORD 2003 compatible (.DOC). Las figuras deben ser enviadas como archivo POWERPOINT 2003 (.PPT). En caso de utilizar figuras, fotos o tablas de una fuente externa, debe ir acompañada de la respectiva carta de autorización de uso.

Tipos de publicación y distribución:

- **Artículo Original:** la primera página debe incluir: Título, en español y en inglés (máximo 20 palabras), Autores con sus afiliaciones, título corto (máx. 55 caracteres) y la dirección del autor de correspondencia. Seguido del Resumen (250 palabras máx.) y palabras clave (máx. 10), Abstract (250 palabras máx.) y keywords (máx. 10), Introducción, Metodología, Resultados, Discusión, Agradecimientos, Referencias, y Leyenda de Figuras. Número máximo de palabras del manuscrito sin referencias ni resumen: 5.000. En Metodología, debe incluir una cláusula de aprobación por el comité de ética correspondiente, debe ser subtitulada, cuando aplique. Máximo 6 figuras y/o tablas.
- **Artículo de Revisión y "estado actual del problema":** la primera página debe incluir: Título, en español y en inglés (máximo 20 palabras), Autores con sus afiliaciones, título corto (máx. 55 caracteres) y la dirección del autor de correspondencia. Seguido del Resumen (250 palabras máx.) y palabras clave (máx. 10), Abstract (250 palabras máx.) y keywords (máx. 10), Manuscrito, Agradecimientos, Referencias, y Leyenda de Figuras. Número máximo de palabras del manuscrito sin referencias ni resumen: 5.000. Máximo 6 figuras y/o tablas.
- **Casos Clínicos:** la primera página debe incluir: Título, en español y en inglés (máximo 20 palabras), Autores con sus afiliaciones, título corto (máx. 55 caracteres) y la dirección del autor de correspondencia. Seguido del Resumen (250 palabras máx.) y palabras clave (máx. 10), Abstract (250 palabras máx.) y keywords (máx. 10), Introducción, Caso Clínico, Discusión, Reconocimiento, Referencias, Leyenda de Figuras. En Metodología, debe incluir una cláusula de aprobación por el comité de ética correspondiente. Número máximo de palabras del manuscrito sin

referencias ni resumen: 3.000. Máximo 3 figuras y/o tablas Se aceptan fotos con edición de la cara del paciente (pixelado ó barra sobre los ojos).

- **Comunicaciones Rápidas:** la primera pagina debe incluir: Título en inglés y español (máx. 20 palabras), autores con sus afiliaciones, título corto (máx. 55 caracteres) y la dirección del autor de correspondencia. Seguido del Resumen (250 palabras máx.) y palabras clave (máx. 5), Abstract (250 palabras máx.) y 10 keywords, Introducción, Metodología, Resultados, Discusión, Agradecimientos, Referencias, y Leyenda de las Figuras. Los resultados y discusión pueden combinarse. Número máximo de palabras del cuerpo del manuscrito que incluye: Resumen o abstract, Introducción, Metodología, Resultados, Discusión y Agradecimientos, es de 3000. En Metodología, debe incluir una cláusula de aprobación por el comité de ética correspondiente. Máximo 4 figuras y/o tablas.
- **Cartas al editor** manuscrito de máximo 1.000 palabras y sus referencias.

#### Referencias:

Las referencias bibliográficas se citan de acuerdo a orden de aparición utilizando números Arábigos entre Paréntesis, por ejemplo: (1). A la hora de escribir la referencia se utiliza el formato Vancouver tomando en consideración que se deben incluir todos los autores, y el nombre de la revista debe ser abreviado acorde con el sistema adoptado por el Index Medicus, según los ejemplos anexos:

#### Revistas:

1. Pettersen FO, Torheim EA, Dahm AE, Aaberge IS, Lind A, Holm M. An exploratory trial of cyclooxygenase type 2 inhibitor in HIV-1 infection. *J Virol* 2011; 85:6557-66.

#### Libros:

2. Berrueta L, Goncalves L, Salmen S. Respuesta inmune frente a virus, 1era Ed. Mérida: CODEPRE-ULA, 2005.

#### Sitio web:

3. McCook A. Pre-diabetic condition linked to memory loss [internet]. 2010 [cited 2010 Apr 14]. Available from: <http://prevent.com/ns.htm>.

### Declaración de los autores y transferencia de derechos

Los autores de un manuscrito aceptado para publicación en la revista deben descargar el formato Word de la **declaración de la autoría** y la **transferencia de derechos de autor**. Los autores del manuscrito deben firmar el documento confirmando la originalidad del mismo, la participación de cada uno de los autores firmantes, las condiciones éticas del trabajo, financiamiento, y que no ha sido publicado en otra revista. En el caso de la transferencia de derechos de autor, el autor de correspondencia, en nombre de todos los autores, firma el formulario de transferencia de derechos de autor Los documentos deben ser llenados, firmados y enviados por correo electrónico a la revista: [avanbiomed.idic@ula.ve](mailto:avanbiomed.idic@ula.ve) ó [avanbiomed.idic@gmail.com](mailto:avanbiomed.idic@gmail.com).

### Sistema de arbitraje

Todos los trabajos sometidos a la Revista son enviados a arbitraje, siempre y cuando cumpla con las normas editoriales mínimas, por lo que en una primera fase los manuscritos serán revisados por el comité editorial a fin de determinar si está dentro del alcance de la revista y cumple con las normativas de la revista. Una vez aprobado por el comité editorial será enviado a revisores externos, con experticia en el área, quienes determinarán de manera anónima, si el manuscrito es: 1) aceptado sin correcciones, 2) aceptable con correcciones menores, 3) aceptable con correcciones mayores y amerita nueva evaluación por el revisor o 4) rechazado. El arbitraje para los Trabajos Originales, Revisiones, Reporte de Casos Clínicos y Comunicaciones Rápidas es realizado por al menos dos (2) expertos en el área. Los árbitros tienen un plazo de tiempo no mayor a 15 (quince) días hábiles para enviar su respuesta. Si las opiniones de dos de los árbitros coinciden, el Comité Editorial puede aceptar la respuesta de dos árbitros; en caso de discrepancia se pueden consultar árbitros adicionales. Las opiniones de los árbitros, así como la autoría de los trabajos, son estrictamente confidenciales. Los autores reciben las opiniones completas de los árbitros consultados. La Revista da un plazo no mayor a dos (2) meses a los autores, para responder punto por punto las opiniones de los árbitros y realizar

## AVANCES EN BIOMEDICINA

Publicación Oficial del Instituto de Inmunología Clínica

las modificaciones sugeridas; estas últimas deben ser resaltadas en el texto a fin de facilitar la evaluación de los revisores. Si éstos toman más tiempo del estipulado el trabajo es rechazado o considerado como nuevo.

**Licencia Creative Commons Atribución-  
NoComercial-CompartirIgual 3.0 Venezuela.**



*Avances en Biomedicina* se distribuye bajo la **Licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-CompartirIgual 3.0 Venezuela**, por lo que el envío y la publicación de artículos a la revista es completamente gratuito

### Instructions for authors

The Journal will only allow original articles to be published, which have to relate with any aspect of biomedical sciences. Every research that wishes to be published first has to be sent to the magazine using the following email: [avanbiomed.idic@gmail.com](mailto:avanbiomed.idic@gmail.com); the work has to be distributed in four (4) different files, as follow:

- **Letter to the editor:** should provide authors name and email, manuscript title, short description of the article highlighting the obtained results, main points, kind of article (Review articles and state of the art, original articles, case reports, letters to the editor, Short communications, novel) and the area of research (Basics or Clinical Science)
- **Manuscript:** composed by the body work in the following order: first page with the title, authors with their institutional directions and information of correspondence of the author; second page with the abstract; third page with the abstract in Spanish, fourth page with the body work; references; and the last page with the figure legends properly identified. The article can be published in English as well as in Spanish. It must include the information of the corresponding author: complete address, phone number, fax number and email. The abstract and the Spanish abstract must have 250 words, including up to 10 keywords.
- **Tables:** which are numerated according to order of apparition in Arabic numbers, in simple layout (without color). Each one of the tables must have a proper, and if it's necessary, any commentaries must be added as a foot note of the same page. The measurement units and statistics have to be properly identified.
- **Figures:** in layout TIFF of 200 – 300 dpi on CMYK resolution (for printing). Each figure occupies one page of the file, and the legend of this must contained the manuscript.

The documents and the tables have to be sent as a file WORD 2003 compatible (.DOC). The figures must be sent as a file POWERPOINT 2003 (.PPT). In case of using figures, pictures or tables of a external source, must be accompanied by the authorization letter of use.

Types of publication and distribution:

- **Original article:** the first page should include the title in English and Spanish (not to exceed 20 words), the running title (not to exceed 54 characters), the name of each author, each author's affiliation and the correspondence authors, Abstract in English and Spanish (not to exceed 250 words) and keywords (max 10), Introduction, Methodology, Results and Figure legends. Manuscript maximum number of words without references and abstract: 5.000. In Methodology, it must include an approbation clause for the committee of correspondent ethic when it applies and should have subtitles. Figures and/or tables: Up to 6.
- **Review articles and state of the art:** the first page should include the title in English and Spanish (not to exceed 20 words), the running title (not to exceed 54 characters), the name of each author, each author's affiliation and the correspondence authors, English and Spanish (not to exceed 250 words) and keywords (max 10), Manuscript, Summary, Acknowledgments, References and Figures legend. Manuscript maximum words without references: 5.000. Figures and/or tables: Up to 6.
- **Case reports:** the first page should include the title in English and Spanish (not to exceed 20 words), the running title (not to exceed 54 characters), the name of each author, each author's affiliation and the correspondence authors, Abstract in English and Spanish (not to exceed 250 words) and keywords (max 10), Introduction; Clinic case, Discussion, Acknowledgment, References; Figure legends. The Methodology, most include the approbation clause from the correspondent ethic committee. The Manuscript maximum word numbers without references and abstract: 3.000. Figures and/or tables: Up to 3. Pictures of the patient with face edition will be accepted (pixeled or with black bars covering the eyes).
- **Short communications:** the first page should include the title in English and Spanish (not to exceed 20 words), the running title (not to exceed 54 characters), the name of each author, each author's affiliation and the correspondence authors, Abstract in English and

Spanish (not to exceed 250 words) and keywords (max 10), Introduction, Results, Discussion; Methodology, Acknowledgement, References and Figure Legends. The Manuscript maximum word numbers without references and abstract: 3000. The Methodology must include an approbation clause from the correspondent ethic committee. Up to 4 figures or/and tables.

- **Letters to the editor** Manuscript maximum words: 1.000; and references.

#### References:

The Bibliographic references will be cited in order of apparition using Arabic numbers between parenthesis, for example: (1). The writing style should be according to the Vancouver Format having in consideration that it must include every author. The journal name should be abbreviated according to the system adopted by Index Medicus. For example

#### Journals:

1. Petersen FO, Torheim EA, Dahm AE, Aaberge IS, Lind A, Holm M. An exploratory trial of cyclooxygenase type 2 inhibitor in HIV-1 infection. *J Virol* 2011; 85:6557-66.

#### Books:

2. Berrueta L, Goncalves L, Salmen S. Respuesta inmune frente a virus, 1era Ed. Mérida: CODEPRE-ULA, 2005.

#### Web site:

3. McCook A. Pre-diabetic condition linked to memory loss [internet]. 2010 [cited 2010 Apr 14]. Available from: <http://prevnt.com/ns.htm>.

### Author's declaration and Copyright transfer

The authors of a accepted manuscript for publication in this journal must access to the following links **Author's declaration** and **copyright transfer** to download the Word format. All authors must sign the author's declaration to confirm its originality, their participation in the elaboration process, the ethic conditions of the work, financing, and that it hasn't been published elsewhere. The copyright transfer must be signed for the corresponding author. The documents must be filled, signed and sent to the journal via email: [avanbiomed.idic@ula.ve](mailto:avanbiomed.idic@ula.ve) or [avanbiomed.idic@gmail.com](mailto:avanbiomed.idic@gmail.com).

### Arbitrage system

Every article that wishes to be published in the journal must be sent by the arbitrage and has to have the minimum editorial requirement, so that in a first phase, the manuscripts will be reviewed by the editorial committee to establish if is within the scope and fulfills with the standards of the journal. Once approved by the editorial board, the manuscript will be sent to external reviewers with expertise in the area, who anonymously determine if the manuscript is: 1) accepted without corrections, 2) acceptable with minor corrections, 3) acceptable with major corrections and warrants further evaluation by the reviewer or 4) rejected. Arbitration to the original papers, reviews, reports of clinical cases and rapid communication is performed by at least two (2) experts in the area. The arbitrage for the Original Article, Revisions for the clinical cases and fast communications will be done by at least 2 experts in the area. The arbiters will have a period of time of 15 working days to send their response. If the opinions of two of them matches, the Committee Editorial may accept the response of two arbitrators, in case of discrepancy, it may need to consult additional referees. The opinions of the referees and authorship of the work are strictly confidential. The authors will receive full views of the referees consulted. The journal will provide two (2) months for the authors to reply to the referees acknowledgement and make the suggested changes, that must be highlighted on the text in order to facilitate the assessment of the reviewers. If they take longer than stated, the work will be rejected or considered new.

## AVANCES EN BIOMEDICINA

Publicación Oficial del Instituto de Inmunología Clínica

Creative Commons Atribución-No  
Comercial-CompartirIgual 3.0 Venezuela License



*Advances in Biomedicine* is distributed under the *Creative Commons Atribución-No Comercial-CompartirIgual 3.0 Venezuela License*, thus there is any charge to authors for sending and publishing articles

Avances en Biomedicina se asegurará de que los editores, revisores y autores sigan rigurosamente las normas éticas internacionales durante el proceso de arbitraje y publicación.

Avances en Biomedicina sigue el Código de normas de conductas éticas: [Code of Conduct | Committee on Publication Ethics: COPE](#) publicado por el Comité de Ética para las Publicaciones científicas.

Todos los trabajos que no estén acordes con estas normas, y si se revela mala praxis en cualquier momento, incluso después de la publicación, serán eliminados de la revista. Los manuscritos sometidos a Avances en Biomedicina serán sometidos a un proceso de revisión por pares doble ciego y de verificación por plagio, fabricación de resultados, falsificación (manipulación de los datos existentes de investigación, tablas o imágenes) y la utilización indebida de personas o animales en la investigación. Avances en Biomedicina se reserva el derecho a utilizar en cualquier fase del proceso de publicación software de detección de plagio para evaluar los documentos sometidos y publicados.

De conformidad con estas normas:

**Los editores deben:** 1) Utilizar métodos de revisión por pares que mejor se adapte a la revista y la comunidad de investigación. 2) Asegurarse de que todos los manuscritos publicados han sido revisados por evaluadores calificados. 3) Alentar la originalidad de las propuestas y estar atentos a la publicación redundante y plagios. 4) Asegúrese de seleccionar revisores apropiados. 5) Alentar a los revisores que comentan sobre las cuestiones éticas y la posible mala conducta de investigación planteado por las presentaciones. 6) Publicar instrucciones a los autores claras. 7) Fomentar un comportamiento responsable y desalentar la mala praxis.

**Los autores deben:** 1) Plantearse trabajos conducidos de una manera ética y responsable, y debe cumplir con todas las normativas vigentes. 2) Presentar sus resultados de forma clara, honesta y sin falsificación o manipulación. 3) Describir los métodos de manera clara para que sus resultados pueden ser reproducidos por otros investigadores. 4) Cumplir con el requisito de que el trabajo presentado es original, no es plagiado, y no ha sido publicado en otra revista. 5) Asumir la responsabilidad colectiva de los trabajos presentados y publicados. 6) Divulgar las fuentes de financiación y los conflictos de interés pertinentes cuando existen.

**Los revisores deben:** 1) Informar a los editores de la posible mentira, la falsificación, la mala praxis o la manipulación inapropiada de los resultados. 2) Argumentar con precisión las razones por las cuales se rechazó un manuscrito. 3) Cumplir con los tiempos acordados para la entrega de las revisiones. 4) Llevar a cabo revisiones objetiva, evitando críticas personales al autor. 5) Identificar y proponer las publicaciones clave de la investigación no citados por los autores.

#### Publication Ethics & Malpractice Statement

Advances in Biomedicine will ensure that editors, reviewers and authors strictly follow international ethical standards during the peer-reviewed and publication process.

Advances in Biomedicine follows the code of ethical conduct rules: [Code of Conduct | Committee on Publication Ethics: COPE](#): published by the Ethics Committee for Scientific Publications.

All work not in accordance with these rules, and if malpractice is revealed at any time, even after the publication will be removed from the journal. Manuscripts submitted to Advances in Biomedicine will undergo a double-blind peer review process, check for plagiarism, fabrication of results, falsification (manipulating existing research data, tables or pictures) and misuse of people or animals in research. Advances in

Biomedicine reserves the right to use at any stage of the publishing process software to detect plagiarism.

In accordance with these rules:

**Editors must:** 1) Using peer review methods best suited to the journal and the research community. 2) Ensure that all manuscripts are revised by qualified and appropriate reviewers. 3) Encourage the originality of the proposals and be aware of plagiarism and redundant publication. 4) Encourage reviewers to comment on the ethical issues and possible research misconduct raised by the presentations. 5) Publish clear instructions for authors. 7) Encourage responsible behavior and discourage malpractice.

**Authors must:** 1) Conducted work with ethical and responsibility, and shall comply with all regulations. 2) Present results clearly, honestly and without falsification or manipulation. 3) Describe the methods clearly so that their results can be reproduced by other researchers.

4) Meet the requirement that the work submitted is original, not plagiarized, and has not been published in another journal. 5) Assume collective responsibility of the papers presented and published. 6) Disclose the sources of funding and conflicts of interest relevant when there.

**Reviewers must:** 1) Inform the editors of the possible fabrication, falsification, malpractice or improper handling of the results. 2) Arguing precisely why a manuscript was rejected. 3) Comply with the agreed time for delivery of reviews. 4) Undertake reviews objective, avoiding personal criticism to the author. 5) Identify and propose key research publications not cited by the authors.

## Tabla de contenido

### ARTÍCULOS ORIGINALES

- 178-187 **Calidad de la atención en medicina de familia. Centro de atención médica integral de la Universidad de Los Andes**  
*Care quality in family medicine at the integral healthcare center of the University of Los Andes*  
Alexi Torres, María Mejía, Joan Chipia.
- 188-196 **Misoprostol sublingual u oxitocina intramuscular en el manejo activo de la tercera etapa del parto.**  
*Sublingual misoprostol or intramuscular oxytocin in the management of third stage of labor*  
Marta Rondón-Tapia, Eduardo Reyna-Villasmil, Álvaro Pérez-Rumbo, Jorly Mejía-Montilla, Nadia Reyna-Villasmil, Duly Torres-Cepeda.
- 197-202 **Actividad antifúngica in vitro de extractos de Hura crepitans L. (Euphorbiaceae) frente a Candida albicans**  
*In vitro antifungal activity of extracts of Hura crepitans L. (Euphorbiaceae) against Candida albicans*  
Mariangel Azuaje, Silvana Villarreal, Luis Rojas-Fermín, Clara Díaz, Judith Velasco, Oduar Salazar, María Rodríguez.

### REVISIONES Y ESTADO ACTUAL DEL PROBLEMA

- 203-215 **Patógenos emergentes multirresistentes: complejo Mycobacterium abscessus**  
*Multidrug-resistant emerging pathogens: Mycobacterium abscessus complex*  
Ana Ramírez, María Araque
- 216-226 **El boro, un elemento benéfico que ayuda a prevenir la osteoporosis en el humano: una revisión de literatura**  
*Boron, a beneficial element that helps prevent osteoporosis in human: A literature review*  
José Ramón Vielma, David Picón-Borregales, María Alicia Vergara, Pablo Eligio Carrero, Luis Vicente Gutiérrez-Peña

### CASOS CLÍNICOS

- 227-230 **Diagnóstico prenatal de aneurisma del ductus arterioso**  
*Prenatal diagnosis of ductus arteriosus aneurysm*  
Marta Rondón Tapia, Eduardo Reyna-Villasmil
- 231-235 **Diagnóstico prenatal de ventana aortopulmonar**  
*Prenatal diagnosis of aortopulmonar window*  
Marta Rondón-Tapia, Eduardo Reyna-Villasmil, Keibiz Jiménez-Castillejo



236-243 **Ataques de migraña tipo isquémico posterior a radioterapia (SMART): hallazgos en RMN**  
*Stroke-like migraine attack after radiation therapy (SMART): MR findings*  
Andrea Tenreiro, Oscar Tenreiro, Freyli Bustamante, Yoleiba Rodríguez, Teresa Vanegas, Belkis Agüero, Ekaterina Bustamante

244-248 **Hemorragia suprarrenal fetal. Reporte de caso**  
*Fetal adrenal hemorrhage. Case report*  
Keibiz Jiménez-Castillejo, Eduardo Reyna-Villasmil, Marta Rondón-Tapia

249-252 **Apendagitis epiploica primaria simulando apendicitis aguda**  
*Primary epiploic appendagitis mimicking acute appendicitis*  
Eduardo Reyna-Villasmil, Marta Rondón-Tapia

**MATERIAL SUPLEMENTARIO**

253-254 **Material suplementario 1**

255-256 **Material suplementario 2**

257-261 **Material suplementario 3**

262-263 **INSTRUCCIONES A LOS AUTORES**

264-265 **INSTRUCTIONS FOR AUTHORS**

266-267 **ÉTICA DE LAS PUBLICACIONES & DECLARACIÓN DE MALA PRAXIS/ PUBLICATION ETHICS & MALPRACTICE STATEMENT**