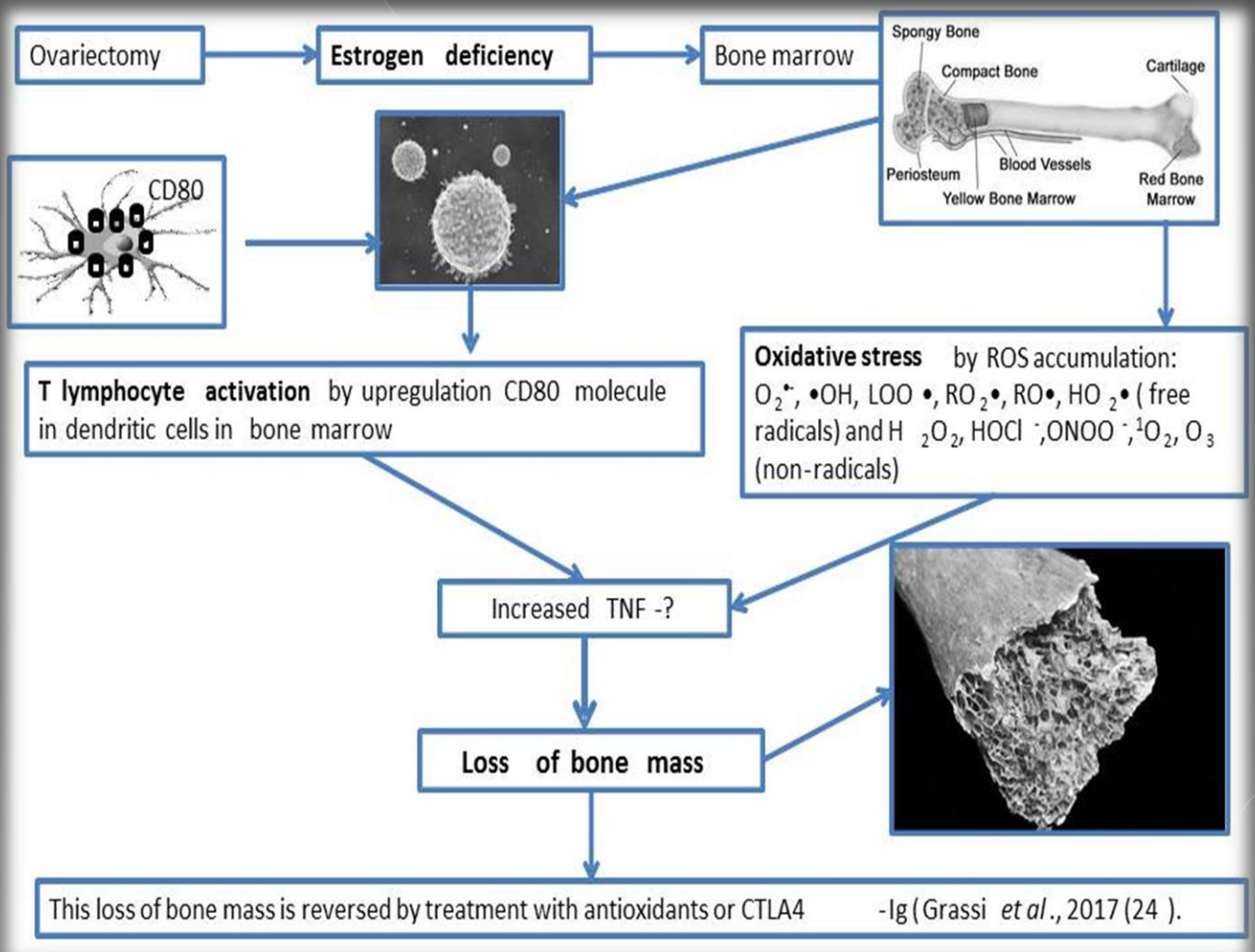
Avances Biomedicina

agosto2018 volumen 7 número 2
http://erevistas.saber.ula.ve/biomedicina



Depósito Legal: ppi201102ME3935
ISSN: 2477-9369

Sobre la Portada

La portada resalta papel del estrés oxidativo en la fisiopatología de la osteoporosis, discutida en la revisión presentada por Vielma JR, et al, 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 Andérez
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
Morella Bouchard Pereira, Universidad de Los Andes, Mérida Venezuela
Nubia H Silva, Universidad de Los Andes, Mérida Venezuela
Juan Carlos Gabaldón Figueira, Universidad de Los Andes, Mérida Venezuela
Pedro Quijada, Universidad de Los Andes, Mérida Venezuela

Comité Editorial
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
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 al 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 7, N°2, AGOSTO 2018
DEPÓSITO LEGAL: PPI201102ME3935
ISSN: 2477-9369

Red:
Correos electrónicos:
avanbiomed.idic@ula.ve, avanbiomed.idic@gmail.com
Acceso online:
http://erevistas.saber.ula.ve/biomedicina
http://www.revencyt.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 Septiembres, 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.

Avances en Biomedicina
Publicación Oficial del Instituto de Inmunología Clínica
Mérida-Venezuela
Volumen 7(2), Agosto 2018
Copyright: © ULA 2018
Depósito Legal: PPI201102ME3935
ISSN: 2477-9369

Tabla de contenido

ARTÍCULOS ORIGINALES

76-84 **Situación epidemiológica del virus de inmunodeficiencia humana en el estado Aragua, Venezuela. 2013-2016**
Epidemiological situation of the human immunodeficiency virus in Aragua state, Venezuela. 2013-2016
Pedro Escalona, Zulitza Pimentel, Luis Pérez-Ybarra, Moisés Córcega, Miguel Moreno, Carlos Román, Yaraceli Márquez, Pedro Rodríguez.

85-89 **Estudio de los efectos nocivos del consumo de refresco sobre el peso y glucosa de ratas sanas.**
Study of the harmful effects of consumption of carbonated beverages on the weight and glucose of healthy rats
Jorda Aleiria Albarrán-Melzer, Rebeca Estrella-Gómez, Crystell Guadalupe Guzmán-Priego, Manuel Eduardo Borbolla-Sala, Raúl Guzmán-León, Guadalupe del Carmen Baeza-Flores.

90-99 **Reacciones de los estudiantes del primer año de medicina en el estudio práctico de la anatomía con el cadáver ante la sala de disección y su influencia en el proceso de aprendizaje**
Reactions of the students of the first year of medicine in the practical study of the anatomy with the corpse before the dissection room and its influence on the learning process
Juan C Araujo-Cuauro.

REVISIONES Y ESTADO ACTUAL DEL PROBLEMA

100-111 **Pathophysiology of osteoporosis: genes, oxidative stress and immunopathogeny. A qualitative systematic review.**
Fisiopatología de la osteoporosis: genes, estrés oxidativo e inmunopatogenia. Una revisión sistemática cualitativa
José Ramón Vielma, David Picon, Luis Vicente Gutiérrez, Nelva Deyanira Lara.

CASOS CLÍNICOS

112-116 **Perforación tubárica 5 años después de la colocación histeroscopica del dispositivo de oclusión tubárica transcervical**
Tubal perforation 5 years after hysteroscopic placement of transcervical tubal occlusion device
Eduardo Reyna-Villasmil 1, Duly Torres-Cepeda

117-120 **The use of radiotherapy in Hereditary Angioedema Type 1- C1 Inhibitor deficiency**
Uso de radioterapia en Angioedema hereditario por déficit de C1 inhibidor tipo I
María del Pilar Lara de la Rosa1. Amparo Conde Alcañiz1. David Moreno Ramírez2. Ana Illescas Vacas3. Pedro Guardia Martínez1

Avances en Biomedicina
Publicación Oficial del Instituto de Inmunología Clínica
Mérida-Venezuela
Volumen 7(2), Agosto 2018
Copyright: © ULA 2018
Depósito Legal: PPI201102ME3935
ISSN: 2477-9369

121-128 **Cardiopatía Congénita Compleja en Gestante: Doble Tracto de Salida del Ventrículo Derecho**
Complex Congenital Heart Disease in Pregnant: Double Outlet Right Ventricle
José Manuel Molina Sánchez , Luz Salazar

129-134 **Quiste epidermoide intradiploico parietal izquierdo. A propósito de un caso y revisión de la literatura.**
Intradiploic epidermoid cyst of the left parietal bone. A case report and literature review
Daniel Alberto Zambrano Lizcano, Elbert Oberto Reyes Graterol, Juan Pablo Chacín González, Berhioska Valentina Pérez Velásquez, Frances Stock, Pierina Petrosino Tepedino, Daniel Andrés Ramos Rubio

135-139 **Diagnóstico prenatal de interrupción aislada de vena cava inferior con continuación de la vena ácigos**
Prenatal diagnosis of isolated interruption of inferior vena cava with continuation of azygos vein
Eduardo Reyna-Villasmil, Duly Torres-Cepeda

140-144 **Tumor Mülleriano mixto maligno peritoneal primario. Reporte de caso**
Primary peritoneal malignant mixed Müllerian tumor. Case report.
Viorkis Pérez-Ortiz, Eduardo Reyna-Villasmil

145-146 **INSTRUCCIONES A LOS AUTORES**

147-148 **INSTRUCTIONS FOR AUTHORS**

149-150 **ÉTICA DE LAS PUBLICACIONES & DECLARACIÓN DE MALA PRAXIS/ PUBLICATION ETHICS & MALPRACTICE STATEMENT**

Avances en Biomedicina
Publicación Oficial del Instituto de Inmunología Clínica
Mérida-Venezuela
Volumen 7(2), Agosto 2018, p 76-84
Copyright: © ULA 2018
Depósito Legal: PPI201102ME3935
ISSN: 2477-9369
PII: S2477-9369(18)07011-O

Situación epidemiológica del virus de inmunodeficiencia humana en el estado Aragua, Venezuela. 2013-2016

(Epidemiological situation of the human immunodeficiency virus in Aragua state, Venezuela. 2013-2016)

Pedro Escalona [1], Zulitza Pimentel [1, 2], Luis Pérez-Ybarra [3] ✉, Moisés Córcega [1], Miguel Moreno [1], Carlos Román [1], Yaraceli Márquez [1,2], Pedro Rodríguez [2,4].

[1] Departamento Clínico Integral. Escuela de Bioanálisis sede Aragua. Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad de Carabobo. Maracay. Venezuela. [2] Unidad Programática Regional de Inmunología Clínica (UPRIC). CORPOSALUD Aragua. Maracay. Venezuela. [3] Departamento de Ciencias Básicas. Escuela de Bioanálisis sede Aragua. Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad de Carabobo. Maracay. Venezuela. [4] Departamento de Salud Pública. Escuela de Medicina sede Aragua. Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad de Carabobo. Maracay. Venezuela.

Recibido: 17 de Junio de 2018.
Aceptado: 26 de Septiembre de 2018.
Publicado online: 21 de Enero de 2019.

[ARTÍCULO ORIGINAL]

PII: S2477-9369(18)07011-O

Resumen (español)

El SIDA es una de las enfermedades de transmisión sexual de mayor importancia para la salud pública. A nivel mundial se estima que hubo 36,9 millones de personas infectadas con el VIH para el año 2017. En Venezuela para el año 2015 el número de personas infectadas con el VIH se estimó en 53430. En el estado Aragua, para el año 2010 había 4335 personas infectadas, sin embargo, no se han publicados reportes oficiales desde el año 2012. En el presente trabajo se analizaron los registros de pacientes con el VIH asentados en los archivos de la Unidad Programática Regional de Inmunología Clínica, ubicada en Maracay, estado Aragua, durante el período de marzo 2013 a junio 2016. Los resultados se clasificaron por sexo, grupo etario y motivo para realizarse la prueba para VIH. Se encontró que hubo 1875 casos nuevos de VIH de 11503 pacientes atendidos (16,3%). La infección fue más frecuente en personas de sexo masculino (27,2%) y con edades comprendidas entre 20 y 49 años (20,2%). Según el motivo para realizarse la prueba, fue más frecuente en quienes habían presentado un resultado seropositivo previo para VIH (85%), incluyendo mujeres embarazadas (78%), trabajadoras sexuales del programa de ITS (40%), parejas de personas seropositivas para el VIH (35,2%), y en aquellas personas que han tenido contacto sexual con seropositivos para el VIH (23,4%).

Palabras clave (español)

Epidemiología, VIH, SIDA, estado Aragua.

✉ **Autor de correspondencia:** Luis Pérez-Ybarra. Departamento de Ciencias Básicas. Escuela de Bioanálisis sede Aragua. Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad de Carabobo Campus La Morita. Maracay. Estado Aragua. Venezuela. Zona postal 2103. Teléfono: +58-414-3951801. Email: lmpy2005@gmail.com

Abstract (english)

AIDS is one of the most important sexually transmitted diseases for public health. Worldwide, it is estimated there were 36.9 million people infected with HIV by 2017. The number of people infected with HIV was estimated at 53430 in Venezuela by 2015. In Aragua state, there were 4335 infected people by 2010. However, no official reports have been published since 2012. In this research, the records of patients for HIV registered in the archives of the Regional Programming Unit of Clinical Immunology located in Maracay, Aragua state, were analyzed during the period from March 2013 to June 2016. The results were classified by sex, age group and reason to be tested for HIV. It was found that there were 1875 new cases of HIV from 11,503 patients during medical consultations (16.3%). The infection was more frequent in males (27.2%) and aged between 20 and 49 years (20.2%). According to the reason for the test, it was more frequent than in those who had presented a previous HIV positive result (85%), including pregnant women (78%), STI Program sex workers (40%), HIV seropositive couples (35.2%), and those who have had sexual contact with HIV seropositive (23.4%).

Keywords (english)

Epidemiology, HIV, AIDS, Aragua state.

Introducción

El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) es un retrovirus causante de una condición que inicia como una infección asintomática hasta generar una inmunodepresión profunda, conocida como síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) (1). Existen dos tipos de VIH, VIH-1 y VIH-2, aunque el VIH-1 es el de mayor expansión en el mundo, ambos pueden condicionar el desarrollo del SIDA (2, 3).

Los mecanismos de trasmisión establecidos para el VIH son por contacto sexual sin protección, transfusiones sanguíneas con sangre infectada, transmisión vertical ya sea intrauterina, durante el parto o a través de la lactancia materna (3).

Desde el inicio de la epidemia en los años 80 hasta la actualidad se han registrado 77,3 millones de personas [59,9 a 100 millones] que han adquirido el virus (4). La incidencia de la infección se ha mantenido estable en los últimos años, y ha experimentado un aumento en la prevalencia asociada a la terapia antiretroviral (ARTV), la cual aumenta la expectativa de vida de las personas infectadas (5-7). El pico de incidencia de la infección se alcanzó en 1997 con 3,3 millones de casos, decreciendo a razón de 4,8% por año hasta 2005, desde entonces se ha mantenido estable en aproximadamente 2,6 millones de nuevas infecciones anuales. La mortalidad alcanzó el máximo en 2005 con 1,8 millones de muertes relacionadas con el SIDA, decreciendo a razón de 5,5% anual hasta alcanzar 1,2 millones en 2015. La prevalencia del VIH aumentó de 28 millones en el año 2000 a 38,8 millones en el año 2015, con una tasa de crecimiento anual de 0,8% (5), para el año 2017 se estimó en 36,9 millones (4).

El primer caso de VIH en Venezuela se detectó en el año 1983 (8). En el año 2011 se registraron 11000 nuevos casos y 1600 muertes asociadas al SIDA, con un predominio de las infecciones en personas de sexo masculino sobre las de sexo femenino a razón de 3,5:1 (9). Para el año 2015, se estimaron para Venezuela una incidencia de 3680 nuevos casos, con una prevalencia de 53410 personas infectadas y 2040 muertes relacionadas con el SIDA (5).

En el estado Aragua desde el año 1985 hasta el 2010 se encontraban 4335 casos confirmados de personas infectadas por VIH/SIDA. Para el año 2011 el estado Aragua era el quinto estado a nivel nacional donde se atendían la mayor cantidad de pacientes con terapia antirretroviral, con un total de 2193 pacientes incluidos en el Programa Nacional de Infecciones de Transmisión Sexual/VIH/SIDA (Programa ITS/VIH/SIDA) (Datos no publicados de CORPOSALUD).

Debido a la escasa información sobre la situación actual del VIH/SIDA en el estado Aragua, el presente trabajo tuvo como finalidad analizar la situación epidemiológica del VIH en el estado, con base en los resultados que se obtuvieron de los registros de los archivos de la Unidad Programática Regional de Inmunología Clínica (UPRIC) y del Programa Regional ITS/VIH/SIDA, ubicados en Maracay, estado Aragua, Venezuela, correspondientes al período comprendido entre marzo de 2013 y julio de 2016.

Materiales y métodos

Tipo de estudio: El presente trabajo se encuentra enmarcado dentro del enfoque de investigación cuantitativa. El mismo constituye una investigación documental, observacional, descriptiva,

correlacional y de corte transversal (10), con base en registros de archivo de la UPRIC y del Programa ITS/VIH/SIDA, ubicados en Maracay, estado Aragua, Venezuela, para el período comprendido entre marzo de 2013 y julio de 2016.

Elaboración de la base de datos: Dado que los archivos de la UPRIC incluyen tanto pacientes que se realizaron la prueba para VIH por primera vez durante el período bajo estudio como pacientes miembros del Programa ITS/VIH/SIDA diagnosticados en años anteriores, fue necesario filtrar la base de datos para eliminar los registros de pacientes del Programa ITS/VIH/SIDA. Para los pacientes que se realizaron la prueba por primera vez durante el período bajo estudio, se tomó el año del primer resultado positivo para aquellos diagnosticados con VIH, y el año del primer resultado negativo para aquellos cuyos resultados fueron todos negativos. Este filtrado garantizó que la base de datos analizada constara de un solo resultado por paciente. Asimismo, se garantizó el anonimato de los pacientes registrados.

Si bien la prueba confirmatoria para VIH más utilizada a nivel mundial es la prueba de *Western Blot* (11, 12), debido a que durante el período analizado en la UPRIC no se contó con los *kits* para llevarla a cabo, el diagnóstico confirmatorio de VIH se realizó con base en el ensayo inmunoenzimático ELISA de 4ª generación, la cual consiste en la detección simultánea de los anticuerpos anti-VIH_{1-2} y antígeno p24 del virus de inmunodeficiencia humana (12). Así, los pacientes diagnosticados como positivos para VIH fueron aquellos que resultaron reactivos para dos pruebas ELISA realizadas sobre dos muestras de sangre tomadas en momentos diferentes.

Análisis estadístico: Para la variable edad de los pacientes [años] se calcularon los estadísticos descriptivos media aritmética, desviación estándar y valores mínimo y máximo. Se construyeron las distribuciones de frecuencias absolutas y relativas del número de pacientes atendidos en la UPRIC para cada año del período analizado categorizadas por grupos etarios, género, resultado del examen de VIH y motivo para la realización de la prueba. Para verificar si las distribuciones de frecuencias son homogéneas en el período analizado se aplicó la prueba de homogeneidad de χ^2.

Los resultados de la prueba de VIH se cruzaron con los resultados de las variables grupo etario, género y motivo para la realización de la prueba, a fin de construir las tablas de contingencia respectivas. Sobre éstas se aplicó la prueba de independencia de χ^2 para de verificar si tales variables estaban asociadas. Además, para la variable sexo de los pacientes, se calculó la *odds-ratio* [OR] y su intervalo al 95% de confianza [$IC_{95\%}$(OR)] tomando como categorías base al sexo masculino y al resultado positivo para la prueba de VIH.

El nivel de significación se fijó en 5%, por lo cual un resultado se consideró estadísticamente significativo siempre que $p \leq 0{,}05$. Los datos se procesaron utilizando los programas estadísticos SPSS 21.0 y Minitab 18.0, ambos bajo ambiente Windows.

Resultados

La base de datos estuvo constituida por los resultados de 11503 pacientes. Dado que no todos los pacientes presentaron registros para todas las variables consideradas, los tamaños de muestra analizados fueron diferentes.

La prueba de χ^2 indicó que no hubo homogeneidad durante el período analizado para los grupos etarios (χ^2=636,3; p<0,0001), sexo de los pacientes (χ^2=63,5; p<0,0001), resultado de la prueba de VIH (χ^2=759,3; p<0,0001) y motivos para realizarse la prueba (χ^2=2479,6; p<0,0001).

Un total de 11443 pacientes presentaron edad registrada, comprendidas entre 1 día y 91 años de edad, con una edad promedio de 31,15 años y una desviación estándar de 14 años. Los grupos etarios predominantes fueron los constituidos por pacientes con edades entre 10 y 49 años (86,2%), destacando los grupos etarios entre 20 y 39 años (56,5%). Se observó un porcentaje aumentado de pacientes de 10 a 19 años y disminuido en pacientes de 30 a 39 años durante el año 2015, un porcentaje aumentado de pacientes de 40 a 49 años durante los años 2013 y 2016, y un porcentaje disminuido de pacientes entre 20 y 29 años para el año 2013, (Tabla 1).

Para el sexo de los pacientes, 11448 pacientes presentaron registros, de éstos, 6263 (54,7%) fueron de sexo femenino. Se observó predominio de pacientes de sexo femenino para el período 2014-2016 y de pacientes de sexo masculino durante el año 2013, (Tabla 1).

Con respecto a los resultados de la prueba para VIH, hubo un total de 11429 registros, de éstos, 1875 (16,4%) fueron positivos para VIH. Asimismo, se observó un mayor porcentaje de pacientes VIH positivos en los años 2013 y 2014, (Tabla 2).

Las causas o motivos por los cuales los pacientes se realizaron el examen de VIH fueron muy diversos y variaron mucho de un año a otro, (Tabla 2). Se observó que las muestras provenientes de jornadas fueron muy importantes durante los años 2015 y 2016,

Tabla 1. Frecuencias absolutas y relativas para el grupo etario y sexo de los pacientes clasificados por año.

VARIABLE	2013 n (%)	2014 n (%)	2015 n (%)	2016 n (%)
Grupo etario				
0 a 9	34 (3,3)	36 (2,6)	68 (1,2)	45 (1,3)
10 a 19	137 (13,4)	186 (13,3)	1389 (24,6)	292 (8,6)
20 a 29	288 (28,3)	576 (41,2)	2228 (39,4)	1197 (35,5)
30 a 39	213 (20,9)	312 (22,3)	859 (15,2)	791 (23,5)
40 a 49	173 (17,0)	146 (10,4)	527 (9,3)	551 (16,3)
50 a 59	105 (10,3)	79 (5,7)	344 (6,1)	329 (9,8)
60 a 69	49 (4,8)	42 (3,0)	176 (3,1)	120 (3,6)
70 a 79	18 (1,8)	17 (1,2)	52 (0,9)	36 (1,1)
80 o más	2 (0,2)	5 (0,4)	10 (0,2)	11 (0,3)
Sexo				
Femenino	501 (48,8)	741 (53,0)	2993 (53,0)	2028 (60,2)
Masculino	525 (51,2)	658 (47,0)	2659 (47,0)	1343 (39,8)

Los porcentajes fueron calculados por columnas.

un alto porcentaje de pruebas realizadas a mujeres embarazadas durante el año 2014, y pacientes que fueron a la UPRIC a realizarse pruebas de laboratorio, no necesariamente VIH, (otras pruebas) durante el año 2015. Asimismo, 30% (3450/11503) de los registros no reportaron motivo para realizarse la prueba.

Asociaciones con los resultados de las pruebas para VIH: Para el cálculo de las asociaciones entre los resultados de la pruebas para VIH se descartaron los resultados no concluyentes (zona gris) y los no entregados, de tal forma que la variable respuesta solo tuviera dos categorías, resultado positivo o negativo.

La prueba de independencia de χ^2 indicó que hay asociación estadísticamente significativa entre los resultados de la prueba para VIH y el grupo etario (p<0,0001), sexo de los pacientes (p<0,0001) y los motivos para realizarse la prueba (p<0,0001), para cada uno de los años del período analizado, (Tablas 3 y 4).

Para los grupos etarios se observó que el mayor porcentaje de resultados positivos los presentaron los pacientes con edades comprendidas entre 20 y 49 años de edad durante el período 2013-2015, sin embargo, para el año 2014 el grupo etario de 50 a 59 años mostró un porcentaje de resultados positivos similar a los grupos etarios anteriores, y para el año 2016 los mayores porcentajes de resultados positivos correspondieron a pacientes con edades comprendidas entre 20 y 39 años de edad, (Tabla 3).

Con respecto al sexo de los pacientes, se observó una mayor frecuencia de resultados positivos en los pacientes de sexo masculino, en ese sentido, las OR calculadas y sus respectivos intervalos al 95% de confianza indicaron que es más probable encontrar un resultado positivo en pacientes de sexo masculino (OR>1), (Tabla 3).

Al analizar el motivo para realizarse la prueba, se encontró que aquellos pacientes con un resultado positivo previo, incluyendo mujeres embarazadas, fueron quienes presentaron mayor frecuencia de resultados positivos, seguidos de las trabajadoras sexuales del programa ITS y las parejas de pacientes seropositivos; para el resto de los motivos reportados fueron más frecuentes los resultados negativos, aunque de estos últimos, la probabilidad más alta de resultados positivos correspondió a aquellos pacientes que tuvieron contacto con una persona seropositiva o sospechosa de serlo, (Tabla 4).

Discusión

El incremento de nuevos casos, que a su vez aumentan la morbilidad y las muertes asociadas a VIH/SIDA es un problema de salud pública en Venezuela. Las muertes por VIH/SIDA se encuentran

Tabla 2. Frecuencias absolutas y relativas para los resultados de la prueba de VIH y el motivo para realizarla clasificados por año.

VARIABLE	2013 n (%)	2014 n (%)	2015 n (%)	2016 n (%)
Resultado de la prueba				
Positivo	282 (27,8)	514 (37,8)	782 (13,8)	297 (8,8)
Negativo	708 (69,7)	816 (60,0)	4781 (84,5)	3052 (89,9)
Zona Gris (No concluyente)	0 (0,00)	0 (0,00)	14 (0,3)	0 (0,00)
No Entregada	26 (2,5)	31 (2,2)	82 (1,4)	44 (1,3)
Motivo para realizarse la prueba				
Abuso sexual	1 (0,2)	5 (0,40)	10 (0,3)	1 (0,0)
Accidente laboral	12 (2,2)	42 (3,3)	75 (2,3)	23 (0,8)
Fuente del accidente laboral	11 (2,0)	42 (3,3)	75 (2,3)	22 (0,7)
Contacto con VIH+	5 (0,9)	87 (6,9)	136 (4,1)	71 (2,4)
Embarazo	72 (12,9)	279 (22,1)	459 (13,9)	337 (11,5)
Embarazo y pareja VIH+	1 (0,2)	6 (0,5)	5 (0,1)	0 (0,0)
Embarazo y VIH+ previo	3 (0,5)	13 (1,0)	19 (0,6)	8 (0,3)
Hijo de VIH+	19 (3,4)	23 (1,8)	36 (1,1)	18 (0,6)
Programa ITS	0 (0,0)	5 (0,4)	5 (0,2)	1 (0,0)
Operativo	0 (0,0)	0 (0,0)	749 (22,7)	1521 (51,8)
Otras pruebas	101 (18,1)	146 (11,6)	940 (28,5)	520 (17,7)
Padre/hermano VIH+	6 (1,1)	4 (0,3)	6 (0,2)	6 (0,2)
Pareja VIH+	57 (10,2)	87 (6,9)	127 (3,9)	50 (1,7)
Preoperatorio	56 (10,0)	12 (1,0)	100 (3,0)	76 (2,6)
Privado de libertad	2 (0,4)	84 (6,6)	23 (0,7)	64 (2,2)
Resultado VIH+ previo	211 (37,9)	429 (33,9)	530 (16,1)	219 (7,5)

Los porcentajes fueron calculados por columnas.

en la decimoquinta posición de las primeras 25 causas de muertes para el año 2013 (13).

Gran cantidad de los pacientes atendidos para realizar la prueba de VIH durante el período en estudio fue debido a: 1) referencias desde otras instituciones públicas y privadas donde el paciente presentó al menos una prueba positiva, 2) accidentes laborales, 3) hijos o parejas de personas seropositivas, 4) personas que tuvieron un contacto, ocasional o regular, con un seropositivo, 5) personas con sospecha de poseer el virus; por tal razón, los porcentajes de pacientes positivos son mucho más elevados que la incidencia estimada para el país, la cual se sitúa en 0,21 casos por cada 1000 habitantes para el año 2016 (14); es decir, los pacientes diagnosticados positivos para VIH durante el período analizado constituyen un registro y una estimación de nuevos casos de VIH en el estado Aragua en términos absolutos, pero no en forma relativa.

En el período evaluado se encontró que 16,4% de los registros analizados en la UPRIC se diagnosticaron positivos para VIH. En términos relativos, éstos presentaron mayor frecuencia de infección durante el período 2013-2014, y disminuyeron para los años 2015-2016. Una de las principales razones para tal disminución en el porcentaje de infección en los años 2015-2016 fue que durante este lapso la UPRIC realizó jornadas en donde se amplió la cantidad de personas procesadas, las cuales asistieron voluntariamente y no venían

Tabla 3. Frecuencias absolutas y relativas para los resultados de la prueba de VIH según grupo etario y sexo de los pacientes clasificados por año.

	2013 n (%)		2014 n (%)		2015 n (%)		2016 n (%)	
	Negativo	**Positivo**	**Negativo**	**Positivo**	**Negativo**	**Positivo**	**Negativo**	**Positivo**
Grupo etario								
0 a 9	22 (73)	8 (27)	30 (83)	6 (17)	55 (83)	11 (17)	41 (95)	2 (5)
10 a 19	108 (82)	24 (18)	127 (75)	43 (25)	1318 (97)	46 (3)	270 (95)	15 (5)
20 a 29	172 (62)	106 (38)	306 (57)	233 (43)	1829 (84)	360 (16)	1047 (88)	138 (12)
30 a 39	133 (65)	73 (35)	176 (59)	124 (41)	642 (76)	204 (24)	699 (89)	88 (11)
40 a 49	129 (77)	38 (23)	85 (60)	56 (40)	413 (80)	103 (20)	510 (94)	31 (6)
50 a 59	82 (80)	21 (20)	42 (57)	32 (43)	288 (87)	43 (13)	304 (94)	20 (6)
60 a 69	38 (79)	10 (21)	28 (68)	13 (32)	160 (93)	12 (7)	115 (98)	3 (2)
70 a 79	15 (88)	2 (12)	14 (82)	3 (18)	47 (98)	1 (2)	33 (100)	0 (0)
80 o más	2 (100)	0 (0)	5 (100)	0 (0)	10 (100)	0 (0)	11 (100)	0 (0)
χ2	χ2=34,9; p<0,0001		χ2=33,7; p<0,0001		χ2=239,9; p<0,0001		χ2=41,4; p<0,0001	
Sexo								
Femenino	303 (59)	207 (41)	262 (41)	382 (59)	2041 (78)	579 (22)	1101 (84)	217 (16)
Masculino	405 (84)	75 (16)	551 (81)	129 (19)	2721 (93)	200 (7)	1926 (96)	80 (4)
χ2	χ2=75,6; p<0,0001		χ2=227,2; p<0,0001		χ2=265,9; p<0,0001		χ2=152,2; p<0,0001	
OR	3,7		6,2		3,9		4,8	
IC95% (OR)	2,7 – 5,0		4,9 – 8,0		3,3 – 4,6		3,6 – 6,2	

Los porcentajes fueron calculados por filas.

referidas de otros centros de salud ni eran necesariamente mujeres embarazadas, como era lo acostumbrado en años anteriores.

El mayor porcentaje de personas que asistieron para realizarse el diagnóstico de VIH durante el período de estudio presentaron edades comprendidas entre 10 a 49 años (86,2%), estos grupos etarios corresponden a las edades de inicio y práctica regular de actividad sexual. Asimismo, 17,5% de los pacientes presentaron edades comprendidas entre 10 y 19 años; en ese sentido, Benitez *et al.* (15) indican que en los últimos años se ha venido reduciendo la edad de inicio de relaciones sexuales, tal como lo observaron en una escuela del estado Bolívar, Venezuela, en la cual encontraron que el 84% de los estudiantes encuestados iniciaron la actividad sexual a la edad de 15 años o menos. Por otra parte, se ha encontrado una asociación positiva entre la edad de inicio de las relaciones sexuales y la presencia de ITS, y se ha propuesto que una temprana edad de inicio de relaciones sexuales es un factor de riesgo para la transmisión de estas infecciones (16); sin embargo, estudios conducidos en los Estados Unidos de América han demostrado que las intervenciones educativas sobre el uso del preservativo y el inicio de relaciones sexuales, han generado resultados positivos, ya que ha aumentado la frecuencia de uso de profilácticos y ha disminuido la frecuencia de ITS en adolescentes (17).

Las personas de género femenino constituyeron el mayor porcentaje de quienes asistieron a la UPRIC para realizar el diagnóstico de VIH. Estos resultados pueden deberse a que las mujeres, en general, consumen más servicios de salud que los hombres (18), adicional al cuidado y a las políticas de salud aplicadas durante el embarazo, lo cual conlleva a que las mujeres acudan a los servicios de salud con mayor frecuencia que los hombres (19); y que la mujer embarazada infectada con VIH debe recibir cuidados especiales para evitar la transmisión vertical del virus al feto o al recién nacido (20). En ese sentido, es fundamental la realización de la prueba de VIH trimestral durante el proceso de gestación, lo cual

Tabla 4. Frecuencias absolutas y relativas para los resultados de la prueba de VIH según el motivo para realizarla clasificados por año.

VARIABLE	2013 n (%)		2014 n (%)		2015 n (%)		2016 n (%)	
	Negativo	Positivo	Negativo	Positivo	Negativo	Positivo	Negativo	Positivo
Motivo para realizarse la prueba								
Abuso sexual	0 (0)	1 (100)	5 (100)	0 (0)	9 (100)	0 (0)	1 (100)	0 (0)
Accidente laboral	12 (100)	0 (0)	42 (100)	0 (0)	75 (100)	0 (0)	23 (100)	0 (0)
Fuente del accidente laboral	9 (82)	2 (18)	37 (95)	2 (5)	67 (89)	8 (11)	19 (90)	2 (10)
Contacto con VIH+	5 (100)	0 (0)	65 (77)	19 (23)	104 (81)	25 (19)	45 (66)	23 (34)
Embarazo	61 (91)	6 (9)	233 (97)	7 (3)	424 (97)	15 (3)	328 (98)	6 (2)
Embarazo y pareja VIH+	0 (0)	0 (0)	5 (83)	1 (17)	5 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Embarazo y VIH+ previo	0 (0)	3 (100)	3 (23)	10 (77)	4 (23)	13 (77)	2 (25)	6 (75)
Hijo de VIH+	13 (72)	5 (28)	21 (91)	2 (9)	28 (80)	7 (20)	17 (100)	0 (0)
Programa ITS	0 (0)	0 (0)	2 (40)	3 (60)	3 (75)	1 (25)	1 (100)	0 (0)
Operativo	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	743 (99)	4 (1)	1511 (99)	6 (1)
Otras pruebas	80 (89)	10 (11)	101 (82)	23 (18)	836 (92)	75 (8)	459 (92)	41 (8)
Padre/hermano VIH+	6 (100)	0 (0)	4 (100)	0 (0)	5 (83)	1 (17)	4 (80)	1 (20)
Pareja VIH+	38 (68)	18 (32)	41 (47)	46 (53)	85 (68)	40 (32)	40 (85)	7 (15)
Preoperatorio	51 (91)	5 (9)	10 (83)	2 (17)	90 (95)	5 (5)	72 (100)	0 (0)
Privado de libertad	2 (100)	0 (0)	82 (100)	0 (0)	21 (96)	1 (4)	60 (94)	4 (6)
Resultado VIH+ previo	35 (17)	174 (83)	78 (18)	349 (82)	58 (11)	465 (89)	35 (16)	179 (84)
χ2	$\chi2$=266,7; p<0,0001		$\chi2$=623,3; p<0,0001		$\chi2$=1933,5; p<0,0001		$\chi2$=1638,9; p<0,0001	

Los porcentajes fueron calculados por filas.

está establecido como política pública en Venezuela para garantizar la detección temprana de alguna patología que no solo afecte la salud de la madre sino a su vez a la del neonato, mediante la aplicación de un tratamiento previo al nacimiento (20). Es importante promover la aplicación del protocolo ACTG-076 establecido por el Programa Nacional ITS/VIH/SIDA para la disminución de la tasa de transmisión vertical madre-hijo (21). El protocolo ACTG-076 es un método aprobado internacional y científicamente, el cual reglamenta el tratamiento y los cuidados que debe entregar el servicio de salud a una mujer embarazada viviendo con VIH/SIDA, para prevenir la transmisión vertical del virus desde la madre al hijo. El protocolo utiliza un esquema de multicomponentes para evitar la transmisión intrauterina, el cual se inicia en la semana 14 de gestación y durante todo el embarazo, a fin de prevenir la pre y post exposición del feto al VIH al reducir la carga viral materna (22).

Tanto el número absoluto de casos, como el porcentaje de casos positivos clasificados por sexo fueron mayores para el sexo masculino, este resultado contrasta con la tendencia general mundial, en la cual el número de nuevos casos es bastante homogéneo en hombres y en mujeres (5).

Entre los principales motivos para la realización de la prueba de VIH se encontraron los operativos o jornadas con 28,2%, las personas con resultado reactivo en otras instituciones (VIH+ previo) con el 17,3%, seguido de mujeres embarazadas con 14,2%, y personas con parejas seropositivas (sea por contacto o relación permanente) con el 7,7%. Para la aplicación, control y monitoreo de la infección a nivel público se debe contar con el diagnóstico por parte de

la institución establecida y autorizada por el Estado, la cual en el estado Aragua corresponde a CORPOSALUD a través de la UPRIC, es por ello que la red de salud pública y privada en Aragua dirigen a aquellas personas/usuarios hacia la UPRIC al presentarse algún resultado reactivo o indeterminado, con la finalidad de realizar el análisis confirmatorio y la posterior canalización adecuada de los casos, a través del Programa Regional VIH/ITS/SIDA.

Con respecto a los accidentes laborales y sus respectivas fuentes, se encontró que el 9,6% de las fuentes resultaron positivos para VIH, aunque no se detectó ningún trabajador seropositivo por accidente laboral durante el período analizado; en ese sentido, estos resultados coinciden con lo reportado por Tovar *et al.* (23) quienes afirman que el riesgo de infección por VIH después de un accidente percutáneo es aproximadamente del 0,3%, contacto con mucosas 0,09% y 0,5% en exposiciones con piel no intacta. Por otra parte, los resultados del presente trabajo no concuerdan con lo obtenido por Galíndez y Navas (24) quienes indican que la frecuencia de heridas por agujas usadas o por objetos punzocortantes en los últimos años en el estado Aragua han estado alrededor de 200 eventos, con un promedio de 5 eventos por semana, y durante el período analizado solo se reportaron 152 casos.

En cuanto a la asociación entre el motivo de realización de la prueba y el diagnóstico de VIH/SIDA se encontró que las personas con un resultado positivo previo, incluyendo mujeres embarazadas, mostraron el mayor porcentaje con seropositividad, seguidos de trabajadores sexuales y las parejas de personas con la condición, lo cual resulta lógico, ya que al poseer un resultado positivo previo, es natural esperar que la probabilidad de presentar un resultado confirmatorio positivo sea elevada.

Los principales factores que limitan la prevención del VIH e inhiben a muchas personas a realizarse la prueba del VIH, aun cuando tienen dudas porque han estado expuestos ante un riesgo en sus relaciones sexuales, han sido el estigma y la discriminación alrededor de la epidemia del VIH/SIDA (25). Las personas se paralizan ante la idea de un resultado positivo y exponerse al rechazo. Esta situación contribuye en gran medida a que no soliciten ayuda en el momento adecuado y no acudan a los servicios de salud. Muchos abandonan los tratamientos por temor a ser señalados, esto puede afectarlos psicológica e inmunológicamente, llevándolos en muchos casos a la autoexclusión, al aislamiento y a la falta de motivación para hacer frente a la enfermedad y a la vida diaria.

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener ningún conflicto.

Referencias

1. Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA. Microbiología médica. 7ª edición. Madrid, España: Elsevier, 2014.
2. Brooks GF, Carroll KC, Butel JS, Morse SA, Mietzner TA. Jawetz, Melnick & Adelberg's medical microbiology. 26th edition. New York, NY: McGraw-Hill, 2013.
3. Moss JA. HIV/AIDS review. Radiol Technol 2013; 84:247-67. [PubMed] [Google Scholar]
4. UNAIDS. Fact sheet – July 2018 [internet]. 2018 [Citado 2018 agosto 31]. Disponible en: http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/UNAIDS_FactSheet_en.pdf
5. GBD 2015 HIV Collaborators. Estimates of global, regional, and national incidence, prevalence, and mortality of HIV, 1980-2015: the Global Burden of Disease Study 2015. Lancet HIV. 2016; 3:e361-e387. Erratum in: Lancet HIV. 2016; 3:e408. [PubMed] [Google Scholar]
6. Maartens G, Celum C, Lewin SR. HIV infection: epidemiology, pathogenesis, treatment, and prevention. Lancet 2014; 384:258-71. [PubMed] [Google Scholar]
7. UNAIDS. AIDS by the numbers [internet]. 2016 [Citado 2018 marzo 15]. Disponible en: http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/AIDS-by-the-numbers-2016_en.pdf
8. Carvajal A, Oletta JF, Peña S. Situación del VIH- SIDA en Venezuela. Med Interna (Caracas) 2010; 26:61-69. [Google Scholar]
9. Quijada, W. Epidemiología de la infección por VIH/SIDA en Venezuela - 2012. Med Interna (Caracas) 2012; 28(3):178-182. [Google Scholar]
10. Müggenburg MC, Pérez I. Tipos de estudio en el enfoque de investigación cuantitativa. Enferm Univ 2007; 4:35-38. [Google Scholar]
11. Branson BM. The future of HIV testing. J Acquir Immune Defic Syndr 2010; 55, S102-S105. [PubMed] [Google Scholar]
12. García F, Álvarez M, Bernal C, Chueca N, Guillot V. Diagnóstico de laboratorio por la infección por el VIH, del tropismo viral y de las resistencias a los antirretrovirales. Enferm Infecc Microbiol Clin 2011; 29:297-307. [Google Scholar]
13. Ministerio del Poder Popular para la Salud (MPPS). Anuario de mortalidad 2013 [internet]. 2015 [Citado 2018 marzo 15]. Disponible en: https://www.ovsalud.org/descargas/publicaciones/documentos-oficiales/Anuario-Mortalidad-2013.pdf
14. UNAIDS. UNAIDS data 2017 [internet]. 2017 [Citado 2018 marzo 15]. Disponible en:

http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/20170720_Data_book_2017_en.pdf

15. Benítez M, Fariña AT, Molina IL, Martínez E, Suárez S, Cañas N. Actitudes frente al VIH/SIDA en estudiantes de la escuela Simón Rodríguez, Estado Bolívar, Venezuela. Rev Cubana Hig Epidemiol 2010; 48:242-52. [Google Scholar]
16. Kaestle CE, Halpern CT, Miller WC, Ford CA. Young age at first sexual intercourse and sexually transmitted infections in adolescents and young adults. Am J Epidemiol 2005; 161:774-80. [PubMed] [Google Scholar]
17. Johnson BT, Scott-Sheldon LAJ, Huedo-Medina TB, Carey MB. Interventions to reduce sexual risk for HIV in adolescents: a meta-analysis of trials, 1985-2008. Arch Pediatr Adolesc Med 2011; 165:77-84. [PubMed] [Google Scholar]
18. Gómez E. Género, equidad y acceso a los servicios de salud: una aproximación empírica. Rev Panam Salud Publica 2002; 11:327-34. [Google Scholar]
19. Castañeda I. Reflexiones teóricas sobre las diferencias en salud atribuibles al género. Rev Cubana Salud Pública 2007; 33. [Google Scholar]
20. García-Sánchez I. Diferencias de género en el VIH/sida. Gac Sanit 2004; 18(5): 47-54.
Ministerio del Poder Popular para la Salud (MPPS). Protocolos de atención. Cuidados prenatales y atención obstétrica de emergencia [internet]. 2014 [Citado 2018 marzo 15]. Disponible en: http://www.paho.org/ven/images/stories/VEN/protocolos/obstetrico/PROTOCOLO_OBSTETRICO.pdf?ua=1
21. República Bolivariana de Venezuela. Gaceta Oficial de la República Bolivariana de Venezuela. Nro. 37009. Ministerio de Salud y Desarrollo Social. Nro. 292 [internet]. 2000 [Citado 2018 marzo 15]. Disponible en: http://www.accionsolidaria.info/website/wp-content/uploads/2016/02/Resoluci%C3%B3n-292.pdf
22. UNESCO. Derechos sexuales y reproductivos. Protocolo ACTG-076 [internet]. 2014 [Citado 2018 marzo 15]. Disponible en: http://hivhealthclearinghouse.unesco.org/library/documents/derechos-sexuales-y-reproductivos-protocolo-actg-076
23. Tovar V, Guerra ME, Carvajal A. Accidentes laborales y riesgo a contraer infección por el virus de inmunodeficiencia humana y el virus de la hepatitis B y C en el consultorio odontológico. Acta Odontol Venez 2004; 42: 218-25. [Google Scholar]
24. Galíndez LJ, Navas MA. Estrategia educativa para disminuir heridas por reencapuchado de agujas en personal de enfermería del Hospital Central de Maracay, Aragua, Venezuela 2008. [Trabajo de Ascenso]. Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad de Carabobo. Maracay. Venezuela; 2009. [Citado 2018 marzo 15]. Disponible en: http://mriuc.bc.uc.edu.ve/bitstream/handle/123456789/1653/LGalindez%20y%20MNavas.pdf?sequence=1
25. Pimentel Z. Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH) en el trabajo, sometimiento frente a una realidad. Salud Trab 2016; 24:145-48. [Google Scholar]

Como citar este artículo: Escalona P, Pimentel Z, Pérez-Ybarra L, Córcega M, Moreno M, Román C, Márquez Y, Rodríguez P. Situación epidemiológica del virus de inmunodeficiencia humana en el estado Aragua, Venezuela. 2013-2016. ***Avan Biomed*** 2018; 7: 76-84.

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.

Avances en Biomedicina
Publicación Oficial del Instituto de Inmunología Clínica
Mérida-Venezuela
Volumen 7(2), Agosto 2018, p 85-89
Copyright: © ULA 2018
Depósito Legal: PPI201102ME3935
ISSN: 2477-9369
PII: S2477-9369(18)07012-O

Estudio de los efectos nocivos del consumo de refresco sobre el peso y glucosa de ratas sanas

(Study of the harmful effects of consumption of carbonated beverages on the weight and glucose of healthy rats)

Jorda Aleiria Albarrán-Melzer [1], Rebeca Estrella-Gómez [1], Crystell Guadalupe Guzmán-Priego [1], Manuel Eduardo Borbolla-Sala [1], Raúl Guzmán-León [1], Guadalupe del Carmen Baeza-Flores [1] ✉.

[1] Universidad Juárez Autónoma de Tabasco. Mexico.

Recibido: 13 de Junio de 2018.
Aceptado: 13 de Noviembre de 2018.
Publicado online: 21 de Enero de 2019.

[ARTÍCULO ORIGINAL]
PII: S2477-9369(18)07012-O

Resumen (español)

El incremento en el consumo de refrescos se ha asociado con el desarrollo de enfermedades metabólicas como síndrome metabólico, diabetes mellitus tipo 2, obesidad, entre otros. El objetivo fue determinar el efecto del consumo de refrescos sobre el peso y la glucosa de las ratas Wistar macho. Se incluyeron dos grupos (n = 8 ratas), el grupo control recibió 12 ml de agua por 100 g de peso al día y al grupo experimental se le administraron 12 ml de refresco por cada 100 gramos de peso, por día, durante 24 semanas. Se midieron las variables peso y glucosa de cada grupo. Los animales con consumo de refrescos mostraron aumento de peso corporal e hiperglucemia en la semana 8, 12, 16, 20 y 24. En conclusión, el consumo de refresco en comparación con agua se asoció con un aumento de peso y glucosa en sangre.

Palabras clave (español)

Bebidas gaseosas; Diabetes mellitus; Obesidad.

Abstract (english)

The increase in the consumption of soft drinks has been associated with the development of metabolic diseases such as metabolic syndrome, type 2 diabetes, obesity among others. This study aimed to determine the effect of the consumption of soft drinks on the weight and glucose of male Wistar rats. This experimental study included two groups (n = 8 rats), the control group received a 12 ml of water per 100g of weight daily, and, the experimental group received 12 ml of soft drink per 100 grams of weight each per day, for 24 weeks and the variables weight and glucose of each group were measured. The animals with soft drink consumption showed an increase in body weight and hyperglycemia at week 8, 12, 16, 20 and 24. In conclusion, the consumption of soft drinks compared with water was associated with an increase in weight and blood glucose.

✉ **Autor de correspondencia:** Guadalupe del Carmen Baeza Flores. Dirección: Avenida Gregorio Méndez Magaña #2838ª Colonia Tamulte, CP.85150 Villahermosa, Tabasco, México. Correo electrónico: ba_lupitabaeza@hotmail.com

Keywords (english)

Carbonated beverages; Diabetes mellitus; Obesity.

Introducción

Los cambios en el estilo de vida condicionan el incremento de las actividades con efecto negativo para la salud. El sedentarismo y principalmente los cambios en los hábitos alimentarios contribuyen en la prevalencia de la obesidad y otras enfermedades metabólicas. Un ejemplo es la disminución del consumo de agua purificada y el consumo masivo de refrescos (1). Sin embargo el consumo de refresco se asocia con enfermedades como síndrome metabólico, diabetes mellitus tipo 2, obesidad entre otras (1, 2,3).

Las tendencias muestran que el consumo de refrescos es creciente en todos los grupos etarios. En un estudio internacional se demostró que el consumo de bebidas azucaradas es mayor en países de ingresos medios altos, en Norteamérica, América Central y Latinoamérica el consumo promedio fue de 0,8 porciones por día (4). En Estados Unidos la ingesta de refrescos aumentó el 5,7% en 24 años con un pico máximo de consumo entre los 19 y 39 años (5). En la Ciudad de México en 1995 el 82.5% de la población consumía refrescos embotellados con una media de 1,7±1,3 refrescos al día (6). En un grupo de adolescentes mexicanos el consumo de bebidas aumentó 2,4 veces del año de 1999 al 2006 (7). Se ha demostrado que las personas que tienen como patrón de consumo 1 o más refrescos al día de forma regular están predispuestos 1,8 veces más a padecer síndrome metabólico (8).

Se ha relacionado de forma directa el aumento de la epidemia de obesidad con el de consumo de refrescos a base de jarabe de maíz con alto contenido en fructosa (9,10). En México se han desarrollado estrategias y políticas públicas para tratar de limitar el consumo de bebidas endulzadas con jarabe de maíz con alto contenido en fructosa desde la infancia (12).

La fructosa es un carbohidrato de estructura similar a la glucosa, sin embargo no se requiere en la dieta, cuando es ingerido se metaboliza en el hígado favoreciendo la lipogénesis (10).

La evidencia en animales experimentales es contradictoria ya que hay reportes que aceptan y otras que rechazan el riesgo de enfermedades metabólicas tras consumo crónico de refrescos (11,13). Derivado del contexto anterior el objetivo de nuestra investigación fue determinar el efecto del consumo de refrescos sobre el peso y glucosa de ratas sanas, para probar que el consumo de refrescos provoca el aumento de peso e hiperglucemia en ratas.

Materiales y métodos

El estudio fue realizado bajo autorización del Comité de Ética de la Universidad Juárez Autónoma de Tabasco y de acuerdo a los lineamientos éticos de experimentación animal procurando minimizar el uso y el sufrimiento animal.

Se realizó una investigación cuantitativa con diseño de experimental, longitudinal y analítico, durante el periodo marzo a agosto de 2017. Se estudió un total de 16 ratas macho cepa Wistar, de 56 días de edad (~8 semanas) provenientes de la Unidad de Producción Cuidado y Experimentación Animal (UPCEA) de la Universidad Juárez Autónoma de Tabasco (UJAT) se alojaron durante 32 semanas, los animales estuvieron alojados en cajas individuales de policarbonato, a temperatura, luz y humedad controladas de acuerdo a lo descrito en NOM-062-ZOO-199.

Se establecieron dos grupos de trabajo para el consumo de líquidos, un grupo experimental (caso) y un grupo control con dieta y el consumo de líquidos fueron a libre demanda durante 24 semanas. La dieta fue de 10gr de alimento por cada 100gr de peso a base alimento balanceado (Contenido: 23,5% de proteínas, 6,5% de grasas, 3,8% de fibra cruda, 6,8% de minerales, y <15ppm de vitaminas) para ambos grupos.

Al grupo control (n=8) se le proporcionaron 12 ml agua por cada 100 gr de peso y para el grupo experimental (n=8) fueron 12 ml de refresco de cola por cada 100gr de peso cada 24 horas (el refresco de cola con información: jarabe de maíz alto en fructosa, ácido fosfórico, cafeína, benzoato de sodio/potasio, dióxido de carbono).

Tabla 1. Evolución del peso a través del tiempo.

Tiempo	Peso (g) Control Ẋ ± (EE)	Peso (g) Caso Ẋ± (EE)	*p*
4 semanas	206.0±6,0	210,5±2,8	0,497
8 semanas	212,5±3,5	284,1±14,8	0,049*
12 semanas	237.0±17,0	338,5±14,2	0,010*
16 semanas	254.0±22,0	436,8±10,2	<0,0001*
20 semanas	269.0±29,0	449,1±10,2	<0,0001*
24 semanas	279.0±23,0	457,6±13,0	0,0003*

n=8 por grupo, resultados expresados a través de media aritmética y error estándar. Prueba estadística: *T-Student**p<0,05

Se evaluó el peso corporal y glucosa en el turno matutino cada 4 semanas. El peso (g) se midió a través de una balanza electrónica digital portátil (marcaOhaus®) y en el equipo Accu-Check® a través de punción de la vena caudal se midió la glucosa. Para el análisis morfológico se realizó sacrificio de los animales en cámara de CO2.

Los datos fueron registrados en un entorno para captura del programa Excel, los valores se expresaron como medias ± error estándar. Se comparó la diferencia entre medias de peso y glucosa a través de la prueba estadística *T-Student* por medición, tomando una p<0.05 como significativa.

Resultados

Al inicio del experimento el promedio de peso fue de 206.0±6,0g en las ratas control y 210,5±2,8g en el grupo casos. En la tabla 1 se detalla el peso (g) de cada grupo a través del tiempo del estudio. La media del grupo control es más bajo que la del grupo tratado con refresco de cola (caso) de manera estadísticamente significativa.

La media de glucosa al inicio del tratamiento fue de 89.0±3,0 mg/dL en el grupo control y de 88,2±2.2 mg/dL en el grupo caso. En la tabla 2 se detallan los valores promedio de glucosa de los grupos tratados con refresco de cola y del grupo control, demostrando nuevamente que existen diferencias estadísticamente significativas.

Como se observa en Figura 1, en el grupo tratado con refresco de cola (Casos) se muestra un incremento estadísticamente significativo del peso corporal de las ratas y de la glucosa en la semana número 8, 12, 16, 20 y 24.

Discusión

Nuestros resultados muestran que el consumo de refresco con jarabe de maíz con alto

Tabla 2. Evaluación de la glucosa a través del tiempo.

Tiempo	Glucosa (mg/dL) Control Ẋ ± (EE)	Glucosa (mg/dL) Caso Ẋ± (EE)	*p*
4 semanas	89,0±3,0	88,2±2,2	0.882
8 semanas	90,5±0,5	174,2±9,5	0.003*
12 semanas	88,0±1,0	237,7±21,8	0.011*
16 semanas	91,0±1,0	337,0±28,3	0.003*
20 semanas	89,5±0,5	338,0±32,0	0.006*
24 semanas	91,5±3,5	357,1±35,1	0.006*

n=8 por grupo, resultados expresados a través de media aritmética y error estándar. Prueba estadística: *T-Student**p<0,05

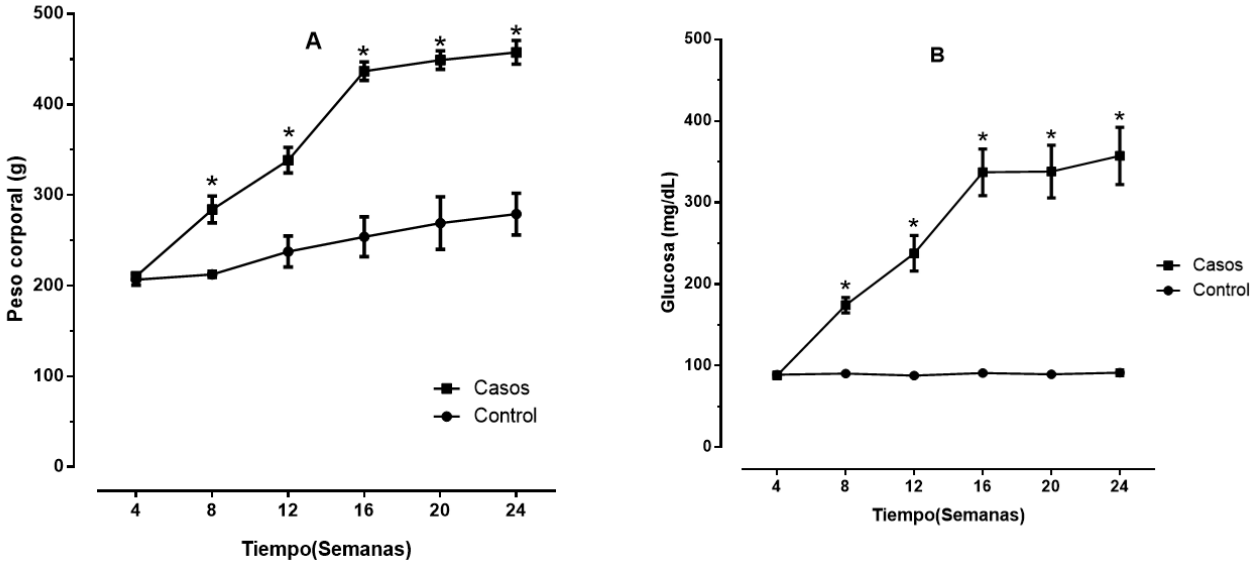


Figura 1. Efecto del consumo de refresco a través del tiempo. En el panel A se observa la evolución del peso a través del tiempo para las ratas del grupo control (• consumo de agua) y del grupo caso (▪ consumo de refresco). En el panel B se observa la evolución de la concentración de glucosa través del tiempo para las ratas del grupo control (• consumo de agua) y del grupo caso (▪ consumo de refresco) n=8 ratas. Prueba de *T-Student* *p<0,05.

contenido en fructosa da como resultado el incremento de peso y glucosa a través del tiempo de forma estadísticamente significativa.

Nuestros resultados son similares con lo reportado por Olguín y cols. 2015 quienes mostraron que animales con una dieta a base de fructosa tuvieron una variación de peso de 164 ±10,5 g a 239±28.8g y valores finales de glucosa en 321.3±58.2 mg/dL (13).

En contraste, hay estudios con los que se identificaron diferencias, como en lo reportado por Botezelli y cols. en 2010 quienes indicaron que no hay diferencia estadísticamente significativa en el peso corporal de ratas con consumo crónico de agua, refresco de cola light, y refresco de cola regular, sin embargo, los grupos de animales con ingesta de refrescos altos en fructosa presentaron un incremento en el consumo de líquidos y disminución en la ingesta de alimento (14).

El consumo de productos con edulcorantes artificiales es alto y se encuentra estrechamente asociado al riesgo de obesidad y síndrome metabólico en niños y adolescentes (15). Se ha demostrado que el consumo de refrescos contribuye al incremento en el peso y en el riesgo de diabetes de acuerdo a lo reportado por Schulze en el año 2004 (16). Hay reportes que muestran que el riesgo de padecer síndrome metabólico es alto en adolescentes que consumen >500ml diarios de refrescos y la prevalencia es aún mayor en mujeres (17). Los grupos etarios principalmente afectados por el consumo descontrolado de refrescos son los niños, adolescentes, jóvenes y adultos, en estudiantes universitarios el consumo de refrescos mostró con el perfil lipídico-metabólico elevado (18).

A través de múltiples estudios experimentales y observacionales se tiene la evidencia del efecto del consumo de refrescos o bebidas azucaradas sobre el peso corporal, la prevalencia de diabetes mellitus, síndrome metabólico, dislipidemia, enfermedad cardiovascular, hepática, osteoporosis y cáncer (11, 19, 20, 21).

Nuestros resultados son evidencia científica que el consumo de refrescos incrementa el peso y la glucosa en ratas sanas. Se requiere mayor compromiso para disminuir el consumo de refrescos, se propone que se realicen investigaciones que contribuyan con datos de nuestra sociedad y se evalué el efecto de intervenciones para disminuir el consumo de refrescos en grupos vulnerables como la infancia y la juventud.

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener ningún conflicto.

Referencias

1. Fagherazzi G, Vilier A, Saes D, Lajous M, Balkau B, Clavel-Chapelon F. Consumption of artificially and sugar-sweetened beverages and incident type 2 diabetes in the Etude Epidemiologique aupres des femmes de la Mutuelle Generale de l'Education Nationale-European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition cohort. Am J Clin Nutr. 2013; 97:517-23. [PubMed] [Google Scholar]
2. Papier K, D' Este C, Bain C, Banwell C, Seubsman S, Sleigh A, Jordan S. Consumption of sugar-sweetened beverages and type 2 diabetes incidence in Thai adults: results from an 8-year prospective study. Nutr Diabetes. 2017; 7:e283. [PubMed] [Google Scholar]
3. Wang JW, Mark S, Henderson M, O'Loughlin J, Tremblay A, Wortman J, Paradis G, Gray-Donald K. Adiposity and glucose intolerance exacerbate components of metabolic syndrome in children consuming sugar-sweetened beverages: QUALITY cohort study. Pediatr Obes. 2013; 8:284-93. [PubMed] [Google Scholar]
4. Singh GM, Micha R, Khatibzadeh S, Shi P, Lim S, Andrews KG, Engell RE, Ezzati M, Mozaffarian D; Global Burden of Diseases Nutrition and Chronic Diseases Expert Group (NutriCoDE). Global, Regional, and National Consumption of Sugar-Sweetened Beverages, Fruit Juices, and Milk: A Systematic Assessment of Beverage Intake in 187 Countries. PLoS One. 2015; 10:e0124845. [PubMed] [Google Scholar]
5. Nielsen SJ, Popkin BM. Changes in beverage intake between 1977 and 2001. Am J Prev Med. 2004;27:205-10. Erratum in: Am J Prev Med. 2005;28:413. [PubMed] [Google Scholar]
6. Maupomé-Carvantes G, Sánchez-Reyes V, Laguna-Ortega S, Andrade-Delgado LC, Diez de Bonilla-Calderón J. Patrón de consumo de refrescos en una población mexicana. Salud Pública de México 1995; 37:323-28. [PubMed] [Google Scholar]
7. Barquera S, Hernandez-Barrera L, Tolentino ML, Espinosa J, Ng SW, Rivera JA, Popkin BM. Energy intake from beverages is increasing among Mexican adolescents and adults. J Nutr. 2008; 138:2454-61. [PubMed] [Google Scholar]
8. Dhingra R, Sullivan L, Jacques PF, Wang TJ, Fox CS, Meigs JB, D'Agostino RB, Gaziano JM, Vasan RS. Soft drink consumption and risk of developing cardiometabolic risk factors and the metabolic syndrome in middle-aged adults in the community. Circulation. 2007; 116:480-8. [PubMed] [Google Scholar]
9. Bray GA. How bad is fructose? Am J Clin Nutr. 2007; 86:895-6. [PubMed] [Google Scholar]
10. Bray GA, Nielsen SJ, Popkin BM. Consumption of high-fructose corn syrup in beverages may play a role in the epidemic of obesity. Am J Clin Nutr. 2004; 79:537-43. [PubMed] [Google Scholar]
11. Ma J, Fox CS, Jacques PF, Speliotes EK, Hoffmann U, Smith CE, Saltzman E, McKeown NM. Sugar-sweetened beverage, diet soda, and fatty liver disease in the Framingham Heart Study cohorts. J Hepatol. 2015; 63:462-9. [PubMed] [Google Scholar]
12. SEP. Acuerdo Nacional para la Salud Alimentaria, Estrategia contra el sobrepeso y obesidad. GOB 2010;.1era edición, México.
13. Olguín MC, Posadas MD, Revelant GC, Labourdette V, Marinozzi DO, Venezia MR, Zingale MI. Efectos del consumo elevado de fructosa y sacarosa sobre parámetros metabólicos en ratas obesas y diabéticas. Rev Chil Nutr. 2015; 42: 151-6. [Google Scholar]
14. Botezelli JD, Dalia RA, Reis IM, Barbieri RA, Rezende TM, Pelarigo JG, Codogno J, Gonçalves R, Mello MA. Chronic consumption of fructose rich soft drinks alters tissue lipids of rats. Diabetol Metab Syndr. 2010; 2:43. [PubMed] [Google Scholar]
15. Durán S, Quijada M, Silva L, Almonacid N, Berlanga M, Rodríguez M. Niveles de ingesta diaria de edulcorantes no nutritivos en escolares de la región de Valparaíso. Rev Chil Nutr. 2011; 38:444-49. [Google Scholar]
16. Schulze MB, Manson JE, Ludwig DS, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC, Hu FB. Sugar-sweetened beverages, weight gain, and incidence of type 2 diabetes in young and middle-aged women. JAMA. 2004; 292:927-34. [PubMed] [Google Scholar]
17. Chan TF, Lin WT, Huang HL, Lee CY, Wu PW, Chiu YW, Huang CC, Tsai S, Lin CL, Lee CH. Consumption of sugar-sweetened beverages is associated with components of the metabolic syndrome in adolescents. Nutrients. 2014; 6:2088-103. [PubMed] [Google Scholar]
18. Ramírez Velez R, Ojeda ML, Tordecilla MA, Peña JC, Meneses JF. El consumo regular de bebidas azucaradas incrementa el perfil lipídico metabólico y los niveles de adiposidad en universitarios de Colombia. Rev Col Cardiol. 2016; 23:11-18. [Google Scholar]
19. Silva P, Durán S. Bebidas azucaradas, más que un simple refresco. Rev Chil Nutr, 2014; 41: 90-97. [Google Scholar]
20. Sangüesa G, Montañés JC, Baena M, Sánchez RM, Roglans N, Alegret M, Laguna JC. Chronic fructose intake does not induce liver steatosis and inflammation in female Sprague-Dawley rats, but causes hypertriglyceridemia related to decreased VLDL receptor expression. Eur J Nutr. 2018; 1-15. [PubMed] [Google Scholar]

Como citar este artículo: Albarrán-Melzer JA, Estrella-Gómez R, Guzmán-Priego CG, Borbolla-Sala ME, Guzmán-León R, Baeza-Flores GC. Estudio de los efectos nocivos del consumo de refresco sobre el peso y glucosa de ratas sanas. ***Avan Biomed*** 2018; 7: 85-9.

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.

Avances en Biomedicina
Publicación Oficial del Instituto de Inmunología Clínica
Mérida-Venezuela
Volumen 7(2), Agosto 2018, p 90-99
Copyright: © ULA 2018
Depósito Legal: PPI201102ME3935
ISSN: 2477-9369
PII: S2477-9369(18)07013-O

Reacciones de los estudiantes del primer año de medicina en el estudio práctico de la anatomía con el cadáver ante la sala de disección y su influencia en el proceso de aprendizaje

(Reactions of the students of the first year of medicine in the practical study of the anatomy with the corpse before the dissection room and its influence on the learning process)

Juan C Araujo-Cuauro [1]✉

[1] Catedra de Anatomía Humana. Facultad de Medicina. Escuela de Medicina Universidad del Zulia (LUZ). Maracaibo, Venezuela

Recibido: 03 de Julio de 2018.
Aceptado: 06 de Diciembre de 2018.
Publicado online: 22 de Enero de 2019.

[ARTÍCULO ORIGINAL]
PII: S2477-9369(18)07013-O

Resumen (español)

La carrera de medicina es un devenir de experiencias emotivas y físicas para los estudiantes, cuando su aprendizaje teórico-práctico se basa en la manipulación del cadáver o material cadavérico. Los objetivos de la investigación es identificar las reacciones de los alumnos del primer año que cursan la materia anatomía humana, frente al primer contacto con el cadáver o material cadavérico humano y al final de año académico. En la investigación también se analiza la influencia de esta actividad en el proceso de aprendizaje de la anatomía. Estudio transversal prospectivo, descriptivo, observacional, mediante la utilización de una encuesta para evaluar las reacciones y respuestas subjetivas de los estudiantes durante las clases prácticas en el Instituto Anatómico de la Escuela de Medicina de la Universidad del Zulia, Maracaibo-Venezuela, durante el año lectivo 2017. El 78,0 % eran del sexo femenino, con edades promedio de 16 a 23 años. El 92,0% consideraban al cadáver importante para su aprendizaje. La primera impresión o reacción con el cadáver o con el material cadavérico, en el 60,8% fue de curiosidad; 27,5% manifestó mucho respeto por el cadáver; en el 7,5% se observaron reacciones emotivas (miedo, suciedad, repugnancia, angustia, náuseas, estrés), mientras que el 4,2% relató indiferencia emotiva. El 20,7% presentaron reacciones físicas. Conclusiones: Las reacciones emocionales y físicas heterogéneas en las clases prácticas en la sala de disección con el cadáver o el material cadavérico, en dos momentos del curso: al inicio y al final, constituyen un mecanismo de afrontamiento y adaptación que es subjetivo de cada estudiante en su vivencia con la materia anatomía y su impacto en el proceso de aprendizaje.

Palabras clave (español)

Estudiantes, anatomía humana, cadáver, material cadavérico, afrontamiento, reacciones, emociones, sala de disección, aprendizaje.

Abstract (english)

✉ **Autor de correspondencia:** Dr. Juan Carlos Araujo-Cuauro. Facultad de Medicina. Escuela de Medicina Universidad del Zulia (LUZ). Calle 65 con Av. 9. Núcleo de Salud. Apartado postal 15165. Maracaibo-Venezuela. Teléfono: 0414 6119640. Fax 0261-7873827. Email: jcaraujoc_65@hotmail.com - jcaraujoc95@gmail.com Código **ORCID** 0000-0002-6559-5370

The medical career is a happening of emotional and physical experiences for students, when their theoretical-practical learning is based on the manipulation of the corpse or cadaverous material. The objectives of the research is to identify the reactions of the first-year students who study the human anatomy, in front of the first contact with the corpse or human cadaveric material and at the end of the academic year. The influence of this activity on the learning process of anatomy is also analyzed in the research. Prospective, descriptive, observational cross-sectional study, using a survey to evaluate the reactions and subjective responses of students during practical classes at the Anatomical Institute of the School of Medicine of the University of Zulia, Maracaibo-Venezuela, during the year school 2017. 78.0% were female, with an average age of 16 to 23 years. 92.0% considered the corpse important for their learning. The first impression or reaction with the corpse or cadaveric material, in 60.8% was curiosity; 27.5% showed a lot of respect for the corpse; in 7.5% there were emotional reactions (fear, dirt, disgust, anguish, nausea, stress), while 4.2% reported emotional indifference. 20.7% presented physical reactions. Conclusions: The heterogeneous emotional and physical reactions in the practical classes in the dissection room with the corpse or cadaverous material, in two moments of the course: at the beginning and at the end, constitute a coping and adaptation mechanism that is subjective for each student in his experience with anatomy and its impact on the learning process.

Keywords (english)

Students, human anatomy, cadaver, cadaveric material, coping mechanism, reactions, emotions, dissecting room, learning.

Introducción

Desde los tiempos de la antigüedad hasta nuestros días, el estudio de la anatomía mediante el uso del cadáver o de material de piezas cadavéricas, así como la posibilidad de experimentar la práctica de la disección, son los recursos de aprendizaje más antiguo en la educación médica. Esta tradición del conocimiento anatómico se remonta desde la Escuela de Alejandría, donde el estudio de la anatomía humana fue fundado sobre la disección de cadáveres (1).

Si bien es cierto que en la actualidad los cambios culturales, los avances en la ciencia, la tecnología y las nuevas tendencias aplicadas a la educación médica, así como la forma legal de la obtención de los cadáveres para el proceso de aprendizaje y de investigación. A finales del siglo XX y en los comienzos del entrante siglo XXI, se han generado por parte de los estudiosos de las ciencias morfológicas una serie de debates acerca del papel del cadáver, así como su disección desde el ámbito de lo propiamente académico-docente, desde lo moral o el bioético enfocados dentro de los derechos humanos basados sobre la dignidad del cuerpo inerte que una vez fue un ser humano, lo que ha ocasionado modificaciones en el trato y respecto por el cadáver, así como las modificaciones en la preservación y en las técnicas de disección y aprendizaje de la Anatomía (1, 2).

Debido a que durante la formación académico-docente en el estudio de las ciencias médicas este, está representada por un devenir de experiencias angustiantes o estresantes, sobre todo en el estudio de la anatomía humana, quien basa su estudio, en el abordaje del cadáver o material cadavérico humano, donde pueden converger una serie de cuestiones de tipo docente, las cuales puede influir por un lado en el aprendizaje académico, así como por otro lado en las de tipos filosóficas, éticas y emocionales que están asociadas de una manera o de forma permanente con la muerte (3, 4).

Para muchos de los estudiantes de las escuelas de medicina, como los de la Universidad del Zulia, el método de estudio práctico de la anatomía en presencia de cadáveres o piezas de material cadavérico, le otorga los conocimientos, el aprendizaje, el cual lo asocian con las palabras; respeto, cuerpo, disección, dignidad, entre otros, lo que acerca a la realidad a los estudiantes de medicina, permitiendo ver a cadáver como un elemento motivador y de asociación en el proceso de aprendizaje.

El cadáver representa el primer contacto con la evidencia física de la muerte, este encuentro simboliza el hecho real de un cuerpo humano, lo cual puede generar respuestas que se caracterizan por sentimientos heterogéneos encontrados que van desde la perspectiva de la curiosidad por conocer las estructuras anatómicas que integran al cuerpo humano y de saber cómo está configurado y como este funciona, hasta la sensación de repugnancia o asco que puedan generarles síntomas de estrés, ansiedad, depresión o angustia, o de respeto, de indiferencia emotiva o miedo a la presencia del cadáver que lo puedan impactar en su adherencia con la materia, y con su rendimiento académico (5, 6).

Por un lado, la observación, disección y manipulación del cadáver en el aprendizaje de la anatomía, es un procedimiento que profundiza el entendimiento de las estructuras anatómicas, dándole una visión tridimensional de las estructuras del cuerpo humano, que contribuyen de manera eficiente en la comprensión y memorización de la estructura lo que hace que perciban este recurso como un excelente método para el aprendizaje.

Pero, por otro lado, la actitud del estudiante de medicina en su primer contacto con el cadáver puede dar la impresión de que esté provocara en estos diferentes tipos de reacciones, las respuestas subjetivas y los mecanismos como afrontarlas (4, 3).

Por todo lo ante expresado es importante entender que una actitud puede entenderse como la disposición de las creencias de un individuo en torno a un objeto o condición que lo predisponen positiva o negativamente y que tienen un componente cognitivo (conocimientos), afectivo y del comportamiento. Una actitud puede predisponer a un estudiante a estudiar más o menos determinados aspectos del plan de estudios; por tanto, las actitudes son un componente importante dentro del proceso de formación profesional.

Las actitudes de los estudiantes hacia su primer contacto con el cadáver o las piezas cadavéricas fijadas con formaldehido en la sala de disección anatómica pueden no sólo determinar el proceso de aprendizaje de conceptos sino además afectar su camino en su desarrollo profesional como médico (7).

En líneas generales uno de los grandes retos planteados por todos los docentes universitarios en el área de la medicina es proporcionar a los estudiantes las herramientas necesarias para que logren de forma activa y sistemática un aprendizaje sólido que les permita el desarrollo de una actividad profesional competente. En las disciplinas del área de salud, como la anatomía el aprendizaje experiencial mediante la práctica reflexiva fomenta el aprendizaje significativo contribuyendo a conseguir esta meta.

El objetivo principal de la presente investigación fue identificar las reacciones, las respuestas subjetivas y la influencia de esta actividad en el proceso de aprendizaje del conocimiento anatómico de los alumnos del primer año de la carrera de medicina que cursan la materia anatomía humana, frente al primer contacto con el cadáver o material cadavérico humano, en las salas de disección del Instituto Anatómico en las clases teórico-prácticas de la Escuela de Medicina de la Universidad del Zulia, Maracaibo- Venezuela, durante el año lectivo 2017. En la investigación también se analiza como objetivo secundario.

Materiales y métodos

Tipo de investigación. Esta investigación consiste en un estudio transversal prospectivo, descriptivo, observacional. El universo poblacional estuvo constituido por por 400 estudiantes del primer año de la carrera de medicina que cursaban por primera vez la asignatura anatomía humana de la Escuela de Medicina de la Facultad de Medicina-Universidad del Zulia. Con la finalidad de identificar cuáles eran las reacciones y las respuestas subjetivas de los estudiantes durante sus clases prácticas al tener contacto con el cadáver y/o piezas de material cadavérico después y cómo influye esta actividad en el proceso de aprendizaje de la anatomía.

Asimismo, por involucrar aspectos bioéticos con sus principios, la investigación se llevó a cabo atento a los reparos ético-morales, e igualmente bajo el enfoque de las normativas vigentes (requisitos de las Good Clinical Practices – GCP-, disposiciones regulatorias y adhesión a principios éticos con origen en la Declaración de Helsinski). Previo a la aplicación del instrumento se les explicó a los estudiantes las implicaciones y propósitos de la investigación y se les tomó el consentimiento informado de manera verbal, se les garantizó el total anonimato de su participación.

Recolección de los datos. Se confeccionó y se utilizó una encuesta anónima, estandarizada y normatizada transversal cuali-cuantitativa, con respuestas de múltiples opciones y algunas semi-estructuradas para identificar las respuestas subjetivas de los estudiantes del primer año de la carrera de medicina de la Escuela de Medicina de la Universidad del Zulia Maracaibo-Venezuela, cursantes de la cátedra de anatomía humana, para con el uso del cadáver o las piezas de material cadavérico humano en las clases prácticas en las salas de disección del Instituto Anatómico.

Se recogieron datos sobre edad, sexo, importancia del conocimiento anatómico para la carrera/profesión y del estudio con cadáveres y/o material de piezas cadavéricas humanas, para el aprendizaje practico de la anatomía, así como las manifestaciones sintomáticas y emocionales mostrada por los participantes en su primer contacto con el cadáver en la sala de disección del Instituto Anatómico, donde se determinara la evolución de esos trastornos en el curso de la asignatura durante el periodo académico, las causas a las que atribuyen

estos síntomas y emociones, los recursos empleados para enfrentarlos

Esta se aplicó en dos momentos del curso: al inicio de las clases prácticas en la sala de disección del Instituto Anatómico y al final del curso.

Selección de los participantes. Se incluyeron a estudiantes de ambos sexos y de las diferentes edades que cursaran por primera vez la materia anatomía humana. Fue criterio de exclusión para responder la encuesta, aquellos estudiantes "repitientes o recursantes", puesto que habían ya tenido contacto o acercamiento o la vivencia en uso del cadáver o piezas de material cadavérico. Los cuales estuvieron distribuidos en los dos turnos donde se dicta la asignatura, en el Instituto Anatómico todos correspondieron a la cohorte anual del año 2017.

El 100% de los estudiantes invitados a completar el cuestionario suministrado inmediatamente antes de su experiencia inicial y al final del curso de su experiencia ante el cadáver y/o el material de piezas cadavéricas en la sala de disección, accedieron en forma voluntaria a responder la encuesta suministrada.

Las limitaciones la mayoría de los estudiantes de primer año de Medicina no han tenido contacto con algún cuerpo sin vida antes del ingreso a la carrera. En aquellos que lo han tenido, la transferencia de esta experiencia al aprendizaje con cadáveres es imprevisible, entonces las excepciones fueron aquellas preguntas en las que el encuestado conocía el tema en el escenario dado.

La recolección y procesamiento de los datos se realizará por medio del propio investigador a través de análisis de las encuestas recabadas en los estudiantes el primer año cursante de la asignatura anatomía en las salas de disección.

Los datos recolectados podrían ser confrontados con los datos obtenidos en otras investigaciones similares.

Delimitación de la investigación. La investigación se ejecutó en el período comprendido del año lectivo que se inició en marzo de 2017 y culmino en noviembre de 2017, en las salas de disección del Instituto Anatómico de la Escuela de Medicina de la Facultad de Medicina de la Universidad del Zulia, Maracaibo- Venezuela.

Análisis estadístico. Los datos de la encuesta se expresaron como valores absolutos del análisis de las variables cuantitativas se describe en porcentaje y se presentan en gráficos para su mejor compresión, visualización y poder focalizar las diferencias.

Resultados

La población encuestada 400 estudiantes, en donde 340 tenían edades entre 18-21 años con una frecuencia relativa acumulada en el 85,5%, la edad promedio fue 16 a 21 años. El promedio de estudiantes matriculados por curso fue de 23±10. (Tabla 1)

Tabla 1. Distribución de pacientes según grupo etario (años)

Edad (años)	No	Porcentaje (%)
16 – 18	300	75
19 – 21	40	10
22 – 24	50	12,5
25 – 26	10	2,5
Total	400	100.00

El 78,0% (312) de los encuestados fueron del sexo femenino, mientras que el 22% (88) del total de los estudiantes matriculados en la asignatura anatomía humana. Esa diferencia porcentual de sexos evidenciada en la encuesta está acorde con la distribución de la matrícula de inscripción en la carrera de Medicina, sin embargo, esta relacion no repercute ni evidencia ningún tipo preponderancia en los resultados obtenidos en la investigación (figura 1a).

De los estudiantes encuestados, el 80% nunca había tenido contacto previo con un cadáver o el cuerpo de un individuo fallecido, fuera un miembro de la familia, amigo o conocido extraño o desconocido. Sin embargo, el interés por el estudio de la anatomía humana, la frecuencia relativa acumulada fue 92,0% (368) para los estudiantes que la consideraban importante, adjudicándole al cadáver o al material de piezas cadavéricas un papel fundamental para el aprendizaje de la anatomía y al conocimiento anatómico como parte esencial del aprendizaje para su ejercicio profesional.

Asimismo, la mayoría de los participantes expresaron la necesidad de aprender técnicas de disección e incluso disecar un cadáver, ya que esto le permitiría concursar dentro de la catedra como preparador académico. (figura 1b).

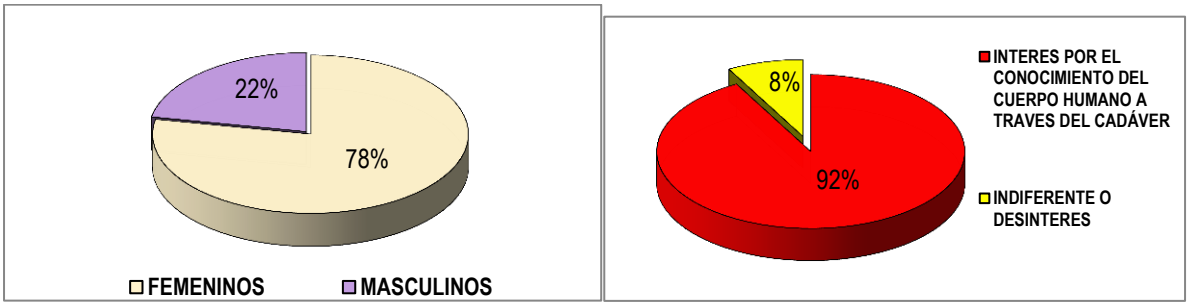


Figura 1. 1a. Resultado según el sexo (n=400). **1b.** Resultado según el interés por el estudio de la anatomía humana (n=400).

Se observa al inicio del curso en la sala de disección del Instituto Anatómico, que las reacciones emocionales causadas por la primera impresión con el primer contacto con los cadáveres disecados y/o las piezas de material cadavérico el 60,8% (243) de los alumnos se mostraron curiosos y no manifestaron haber tenido ningún tipo de dificultad de reacción adversa en esta instancia inicial. El 27,5% (110) manifestó mucho respeto. Las reacciones de miedo, suciedad, repugnancia, angustia, náuseas, estrés, fueron descritas como experiencias de sensibilización en el 7,5% (30). El 4,2% (17) relató indiferencia emotiva a la presencia del cadáver o del material cadavérico. Esta reacción emotiva con un mayor nivel de ansiedad se pudo observar en el grupo de las mujeres, pero sin diferencias en cuanto a los sentimientos frente al cadáver o al material cadavérico y la sala de disección (Figura 2a).

Con referencia al hallazgo, en cuanto a las reacciones con manifestaciones físicas fueron muy variadas las más frecuentes al inicio del curso del año académico; En la sala de disección del Instituto Anatómico, de las clases teórico-prácticas con el cadáver o el material de piezas cadavéricas, fueron la sudoración, palidez, inestabilidad, temblor, taquicardia entre otras, llegando al abandono de la sala de disección, en el 20,7% (83) casos, debido a síntomas como la irritación ocular, congestión nasal y olor desagradable producto del estado de conservación de los cadáveres y/o el fuerte olor de formaldehido.

Igualmente siguen siendo el grupo de las mujeres donde se presentaron, el mayor nivel de reacciones físicas frente al cadáver o al material cadavérico humano, pero se debe destacar que dichas reacciones físicas fueron disminuyendo con el pasar del tiempo, pero en menor medida las emocionales (Figura 2b).

La gran mayoría de los consultados hicieron referencia que las causas implicadas en la serie de reacciones físicas como emocionales se debían al ambiente de la sala de disección sobre todo el olor el cual relacionaron con la muerte; el olor fuerte del cadáver al formaldehido, el estado de conservación o el color del cadáver o de las piezas cadavéricas y por último el miedo o temor al cadáver disecado.

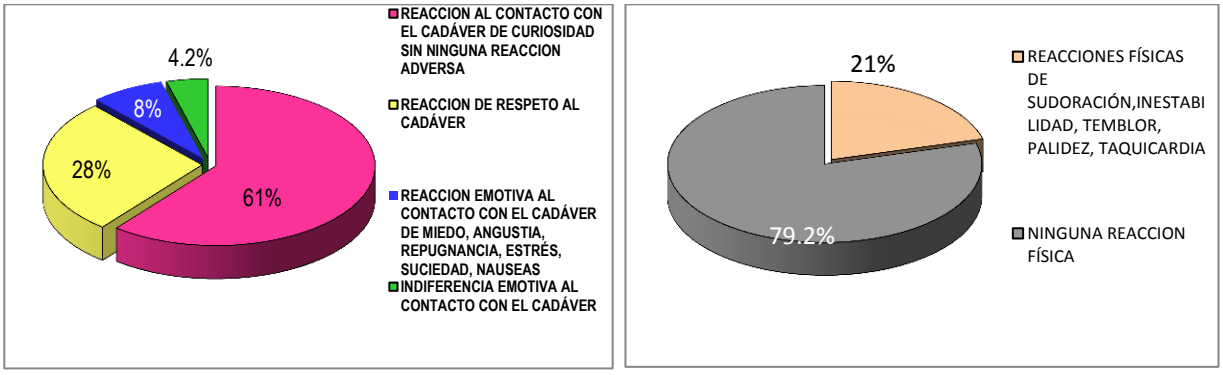


Figura 2. 2a. Resultado según reacción emotiva (trastornos afectivos) con el cadáver o con el material de piezas cadavéricas (n=400).
Figura 2b. Resultado según los síntomas (trastornos físicos) manifestados por la presencia del cadáver o con el material de piezas cadavéricas(n=400).

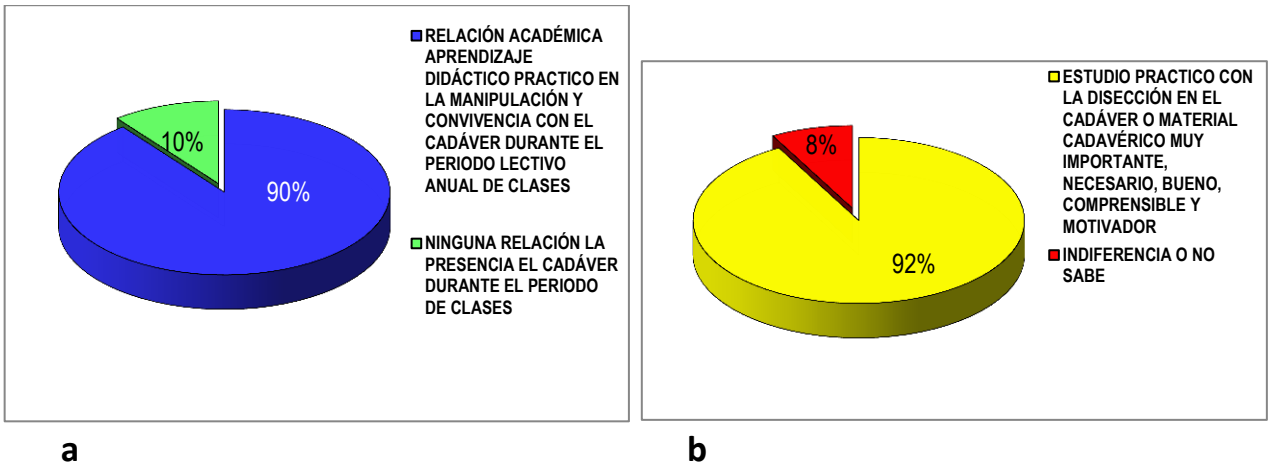


Figura 3. 3a. Resultado según manipulación y convivencia estudiantil con el cadáver durante el periodo clases (n=400). **3b.** Resultado según estudio práctico con la disección en el cadáver o el material cadavérico clases prácticas(n=400)

Las respuestas dadas en la parte final del curso después fueron significativamente más bajas que las del inicio del curso, ya que consideraban a la manipulación con el cadáver o el material de piezas cadavéricas, el 89,5% (358) de los alumnos reveló una relación académica cadáver-conocimientos, la cual tenía como propósito el aprendizaje didáctico-práctico de la anatomía humana (Figura 3a).

El estudio práctico con la disección en el cadáver o el material cadavérico humano, el cual fue considerado "muy importante" por el 92% (368) de los alumnos, elevándose esta cifra al 95,5% cuando se preguntó sobre la influencia en el aprendizaje del conocimiento anatómico usando el cadáver en las clases prácticas, pues según estos el estudio práctico en el cadáver es imprescindible e importante, es bueno, compresible y motivador, pues materializa y corrige conceptos teóricos erróneos y/o variaciones sobre aspectos topográficos de la interrelación con el cadáver o el material de piezas cadavéricas en la construcción del conocimiento anatómico del cuerpo humano para su correlación con el vivo, es decir el paciente (figura 3b).

Los recursos empleados como mecanismo de afrontamiento durante la convivencia en la sala de disección, les permitió identificar la relacion cadáveres, disección y anatomía como parte de los estudios de medicina para la adaptación en las clases prácticas, el 80% (320) escogieron enfocarlo como parte del temario de clase, percibiendo al cadáver como un objeto (no como persona) de estudio; el 12,5% (50) prefirió no tocar el cadáver ni el material de piezas cadavéricas, 7,5% (30) prefirieron relajarse ante la situación (figura 4a).

El 72,7% (291) relató dificultades con la Terminología Anatómica actualizada (TAI) debido a la falta de estandarización en la literatura utilizada por los facilitadores (profesores o preparadores) (Figura 4b).

Discusión

Una de las prácticas de más trayectoria en las titulaciones del ámbito de la salud es la realización de prácticas con el cadáver u órganos humanos fijados en las salas de disección para el aprendizaje de anatomía humana. Los alumnos aprecian las técnicas de disección y el disecar un cadáver como herramienta docente fundamental en el aprendizaje de anatomía. Tener la posibilidad de hacer las prácticas en las clases de anatomía con cadáver y/o material de piezas cadavéricas, estimula el aprendizaje y motiva a los estudiantes a adquirir conocimientos de la estructura y función del cuerpo humano, ya que les proporciona una visión diferente acercándolos a la realidad a la cual se van a enfrentar como médicos (3).

Es por esto que durante los estudios de la carrera de medicina pueden suscitarse un devenir de experiencias positivas o motivadoras, negativas o estresantes, sobre todo al inicio de esta cuando los estudiantes se ven obligados a cursar la materia anatomía humana que basa su estudio, en la convivencia en las salas de disección con el cadáver o material cadavérico humano, con vicisitudes que van desde lo filosófico, desde lo ético-moral y desde lo espiritual-emocional, ya que todas esta acciones del quehacer humano se asocian a la vida y a la muerte (8).

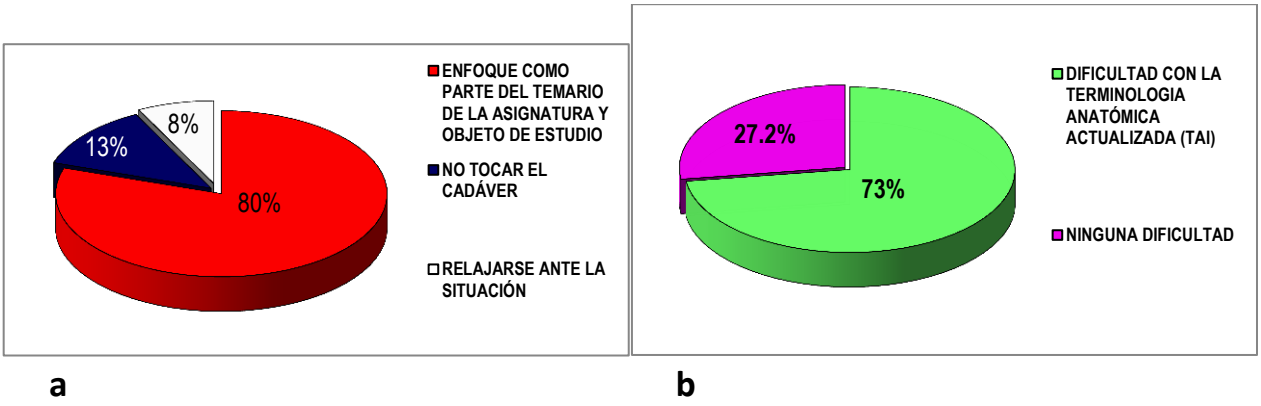


Figura 4. 4a. Resultado según mecanismo empleados por los estudiantes para superar los trastornos causados por el contacto con el cadáver y la sala de disección (n=400). **4b.** Resultado según la dificultad por los estudiantes con la terminología anatómica actualizada (TAI). (n=400).

Desde la época hipocrática, hasta el día de hoy, el aprendizaje del conocimiento anatómico siempre ha sido de excelencia cuando se dispone de un cadáver para entender y aprender la disposición de las estructuras y elementos anatómicos en el cuerpo. Sigue siendo por esto que el estudio con el cadáver, como la base del conocimiento sobre el cuerpo humano, ya que, desde la antigüedad hasta nuestros días, uno de los mejores medios o métodos que se dispone para obtener informaciones relativas a la estructura del cuerpo humano vivo, es decir el paciente (9).

Si bien es cierto que, por un lado, nadie lo puede negar o poner en tela de juicio que la manipulación del cadáver en el aprendizaje anatómico humano, es un método que contribuye de manera eficiente en la comprensión de la forma, espacio y situación, así como las relaciones entre las estructuras anatómicas y las posibles variaciones. Por otro lado, tampoco deja de ser cierto que, si bien la muerte puede ser considerada una parte de la vida humana y la cual genera múltiples emociones, entonces el practicar con cadáveres o piezas de material cadavérico puede exacerbar esas emociones durante la práctica con disecciones (10).

Esta constituye para los estudiantes un conjunto de reacciones adversas tanto emotivas en un eje común caracterizado por la ansiedad como la reacción emocional más frecuente al disecar. Así como reacciones adversas físicas más frecuentes al inicio como la inestabilidad, las palpitaciones con sudoración, temblor, repugnancia, sucio y asco, llegando en algunos casos al abandono de la sala de disección, debido a síntomas como la irritación ocular, congestión nasal y olor desagradable producto del estado de conservación y el fuerte olor de formaldehido de los cadáveres y/o material cadavérico.

Las primeras descripciones sobre la respuesta emocional a la disección fueron en la década de los años sesenta, y planteaban que dicha reacción era suprimida o controlada sin generar ningún tipo de problemas o conflictos. Las reacciones más comunes descriptas eran tanto físicas (nauseas, fatiga, pérdida del apetito, cansancio, entre otras) y como psicológicas (miedo, horror, ansiedad, estrés, entre otras) si bien luego de un tiempo de semanas de clases prácticas de convivencia con el cadáver esta desaparecieron (10).

Biasutto y col, en una muestra de 191 estudiantes de primer año de Medicina. Casi la totalidad acordaron en la importancia del cadáver para el estudio de la Anatomía y de ésta para la carrera médica. Los síntomas más frecuentes manifestados por el primer contacto con el cuerpo fueron irritación ocular (54%), congestión o irritación nasal (52%) y olor desagradable (28%); mientras que las emociones más referidas fueron entusiasmo (38%) y sorpresa (25%). Se adjudicaron principalmente al olor de la sala (40%) y del cadáver (55%), y para superar estos trastornos los recursos más empleados fueron: centrarse en el tema de la clase (39%), ver el cuerpo como un objeto (29%) y el humor (20%) (10).

Romero-Reverón, en su investigación "Disección anatómica: una experiencia positiva para estudiantes de primer año de medicina venezolanos". En una encuesta anónima a 616 estudiantes de primer año de medicina de la Escuela de Medicina José María Vargas de la Universidad Central de Venezuela durante los seis años académicos de 2002 y 2008, para que la respondieran voluntariamente después de una sesión de disección de cadáveres: Los resultados de estas encuestas reportaron una respuesta positiva a su experiencia inicial con un cadáver en la sala de

disección anatómica. De hecho, los estudiantes describieron esta experiencia inicial como positiva en un 52,22%, mientras que el 34,25% la consideraron muy positiva, el 7,14% como estresante y solo el 1,13% la calificaron como traumática. En el caso de solo el 13,63% de estos estudiantes, la sala de disección anatómica fue el aspecto más estresante del programa de estudios de anatomía (11).

Miguel-Pérez y col, en su: estudio "la anatomía humana: estudio de las reacciones de los estudiantes de primero de medicina ante la sala de disección", en donde el objetivo era reflejar las reacciones físicas y emocionales de los estudiantes de primer curso de Medicina de la Universidad de Barcelona (Campus de Bellvitge) ante la sala de disección (4).

A través de tres cuestionarios que valoran la intensidad del miedo, las reacciones físicas y psicológicas frente la sala de disección y los métodos de afrontamiento, en dos momentos del curso: al inicio y al final del curso académico. Como resultado se obtuvo que las reacciones más frecuentes fueron la sensación de disgusto, la pérdida del apetito, las imágenes visuales recurrentes de los cadáveres, el insomnio y las pesadillas. Respecto a los métodos de afrontamiento más usados por los estudiantes para contrarrestar las reacciones adversas correspondieron en juntarse y hacer broma con los amigos, estudiar anatomía y pedir consejo a compañeros y profesores (4).

Evans y Fitzgibbon, en su investigación "La sala de disección: reacciones de estudiantes de primer año de medicina" (The dissecting room: Reactions of primer year medical students. Titulo original en inglés) en 167 estudiantes preclínicos británicos de primer año completó un cuestionario que cubría las reacciones a la sala de disección y otras causas de estrés para estudiantes de medicina, 6 semanas después de comenzar la disección. El 5% de los estudiantes estaban muy molestos por la sala de disección durante las primeras sesiones, mientras que el 36% estaba un poco molesto y el 58% no se vio afectado. Seis semanas después, ninguno estaba muy molesto y el 78% no estaba del todo molesto por la sala de disección. Aquellos afectados por la sala de disección tenían niveles de estrés más altos en una medida estándar que aquellos que no fueron perturbados (5).

En la investigación llevada a cabo por Mazzoglio y Nabar y cols, sobre el "Afrontamiento cadavérico y uso de tecnología virtual: Respuestas subjetivas de alumnos de Anatomía y su impacto en las estrategias de enseñanza", observaron que en cuanto a las reacciones físicas más frecuentes fueron el asco y palpitaciones, llegando al abandono del aula de disección. Las consecuencias luego del primer trabajo práctico con más prevalencia fueron dificultades para dormir y tener imágenes recurrentes del material cadavérico. Por técnica de listados libres se asoció "material cadavérico" con muerte y asco, y "pieza anatómica" con rotura y desmembramiento (1).

Los resultados obtenidos en nuestra investigación en cuanto a las reacciones físicas y emocionales de los estudiantes ante la sala de disección, el cadáver y/o el material de piezas cadavéricas, tanto al inicio, como al final de la cohorte académica concuerdan con lo experimentado en el grupo de estudiante de las investigaciones señaladas en los párrafos anteriores.

Aquellos estudiantes que realizaron prácticas de disección en el cadáver o en las piezas de material cadavérico humano, desarrollaron con el pasar del tiempo 8 semanas, métodos de afrontamiento que les permitió adoptar conductas para desarrollar habilidades y competencias para el mejor manejo y control de las reacciones adversas tanto emotivas como físicas.

Según Gustavson, la actitud de los estudiantes frente a la disección humana estimula un claro deseo de mantener una actitud humanitaria en la práctica de la medicina, además les potencia la idea de trabajar unidos, permanencia en grupos, ocupando el humor en la sala de disección para evitar el estrés que les provoca este procedimiento (13).

En nuestra investigación el grupo de estudiantes que tuvo mayor convivencia y manipulación con el cadáver durante el periodo lectivo anual de clases prácticas en el Instituto Anatómico de la Escuela de Medicina, se pudo observar que desarrollaron un mayor nivel de habilidades y competencias para el manejo de las reacciones adversas tanto emotivas como físicas, ya que con el tiempo se percataron de que solo se trata de una relación docente-académica, que tenía como propósito el aprendizaje didáctico-práctico, pues según estos el estudio práctico en el cadáver es imprescindible, debido a que materializa y corrige conceptos teóricos erróneos y/o variaciones sobre aspectos topográficos.

El aprendizaje de las ciencias médicas desde su origen y por muchos siglos prevaleció, en la adopción de métodos de aprendizaje basados en principios andragógicos fundamentados en las técnicas de disección de cadáveres y/o material de piezas anatómicas. Es por esto que, a finales del siglo XIX, el acercamiento para el aprendizaje de la anatomía en el

cadáver y poder correlacionarlo con el paciente era precisamente impartir ese aprendizaje anatómico a través de vivencias o experiencias replicadas o adquirida desde las salas de disecciones anatómicas, en donde la practica con el cadáver debía preceder y proveer un método o modelo de organización de la venidera y futura relación médico-paciente (3, 9-12).

Por lo que últimamente han surgido múltiples investigaciones como las ya citadas que hacen referencia sobre el estado emocional de los estudiantes de medicina al afrontar la experiencia o vivencia en el uso del cadáver o en su defecto del material cadavérico humano, pero desde un método descriptivo, muy pocos hacen referencia al dilema de las reacciones adversas al momento de disecar el cadáver humano para su estudio practico (14).

Entonces los resultados de este estudio evocan la necesidad de mejorar tanto la preparación física como emocional de los estudiantes ante la percepción del cadáver para enfrentar la disección como las oportunidades de seguimiento para tratar los problemas profesionales y emocionales planteados durante la práctica anatómica con o sin disección en el cadáver.

Finalmente se concluye:

El estudio práctico con el cadáver sigue siendo imprescindible en el aprendizaje de la anatomía humana en los estudios de la carrea de medicina, pues materializa y corrige conceptos erróneos y/o variaciones sobre aspectos topográficos y tiene una influencia muy positiva en el aprendizaje, sin causar grandes perturbaciones al estudiante.

El primer contacto de los estudiantes de Medicina del primer año con el cadáver o/y/o material de piezas cadavéricas en las clases practica de anatomía en la sala de disección está colmado de trastornos emocionales y físicos, que se logran superar con el transcurrir del tiempo, una vez que la mayoría lo consideró como un objeto del estudio, no creando vínculo afectivo.

Por lo que se pudo evidenciar que las reacciones emocionales y físicas heterogéneas como reacciones adversas en las clases prácticas con el cadáver o e material cadavérico, constituyen un mecanismo adaptativo que es subjetivo de cada estudiante para el afrontamiento con el cadáver o el material de piezas cadavéricas en su vivencia con la materia y su impacto en el proceso de aprendizaje de la anatomía.

La sala de disección de los Institutos de Anatomía de las Escuelas de Medicina como el de la Facultad de Medicina de la universidad del Zulia, representa, para los estudiantes del primer año de la carrera de medicina, el primer encuentro o enfrentamiento relacionado con la muerte y ésta, a la vez, implica por un parte una serie de reacciones emocionales o físicas, y por otra parte el desarrollo de mecanismos de afrontamiento o adaptación en su futuro profesional.

Los docentes profesores de la asignatura anatomía humana no solo tienen una excelsa función académica-docente, en el rol de ser los transmisores de los contenidos programático de la asignatura, los cuales deben estar basado en el conocimiento anatómico actualizado, según los términos anatómico de la Terminología Anatómica Internacional. Sino que deberían contribuir dando el apoyo a sus estudiantes en la adaptación progresiva a la sala de disección.

La visualización directa del cuerpo humano genera emociones tanto negativas (adversa) o positivas (aprendizaje) en los alumnos del primer año de la carrera de medicina, yo que ayuda a potenciar el autoconocimiento y autocontrol de las mismas..

Conflictos de interés

El autor declara no tener ningún conflicto de interés.

Referencias

1. Mazzoglio y Nabar M, Algieri RD, Tornese E, Dogliotti C, Ferrante S, Gazzotti A, Jiménez Villarruel H, Rey L, Alonso H, Gómez D, Viñas J. Afrontamiento cadavérico y uso de tecnología virtual: Respuestas subjetivas de alumnos de Anatomía y su impacto en las estrategias de enseñanza. Revista Argentina de Anatomía Online. 2016; 7: 115-124 [Google Scholar]
2. Elizondo Omaña RE, García Rodríguez M, Morales Gómez JA, Vilchez Cavazos JF, Guzmán López S, Montemayor Flores ML, Herrera Meléndez J, Ríos Briones NI. El arte de la disección a través del tiempo. Medicina Universitaria. 2006; 8:254-8. [Google Scholar]
3. Babinski M, Sgrott E, Luz H, Brasil F, Chagas M, Abidu-Figueiredo M. La relación de los estudiantes con el cadáver en el estudio práctico de anatomía: La reacción e influencia en el aprendizaje Int. J. Morphol. 2003; 21:137-42. [Google Scholar]
4. Miguel Pérez M, Porta Riba N, Ortiz Sagristà JC, Martinez A, Götzens García V. Anatomía Humana: estudio de las reacciones de los estudiantes de primero de medicina ante la sala de disección.

Educ. méd. 2007; 10: 105-13. [Google Scholar]

5. Evans EJ, Fitzgibbon GH, The dissecting room: Reactions of primer year medical students. Clin. Anat. 1992; 5:311-20. [Google Scholar]
6. Montemayor Flores BG. El Significado de la Práctica de Disección para los Estudiantes de Medicina. Int. J. Morphol. 2006; 24:575-80. Google Scholar]
7. Pérez MM, Porta Riba N, Ortiz Sagristà JC, Martinez A, Götzens García V. Anatomía Humana: estudio de las reacciones de los estudiantes de primero de medicina ante la sala de disección. Educ Méd. 2007; 10: 105-13 [Google Scholar]
8. Jagua Gualdrón Andrés. Urrego Mendoza DZ. Actitudes de los estudiantes colombianos de medicina hacia la práctica de la disección en anatomía y su relación con el puntaje en la escala de empatía médica de Jefferson. Rev. Fac. Med. 2011; 59: 281-307. [Google Scholar]
9. Barrovechio JC, Pérez B, Bella de Paz L. Sugerencias acerca del proceso de enseñanza-aprendizaje en Humana. Rev. Chil. Anat. 1998; 16:219-24. [Google Scholar]
10. Biasutto SN, Garay MB, Rives MV, Uanini F, Albrecht A, Ortiz Llanca B, Gerbaldo MV. La percepción de los estudiantes de primer año de medicina en la sala de disección y su incidencia sobre la procuración de cuerpos. Rev Arg Anat Clin. 2018; 10:44-51. [Google Scholar]
11. Romero Reverón R. Anatomical dissection: a positive experience for Venezuelan first year medical students. Int J Morphol. 2010; 28: 213-17. [Google Scholar]
12. Collipal Larre E, Silva Mella H. Estudio de la Anatomía en Cadáver y Modelos Anatómicos: Impresión de los Estudiantes. Int. J. Morphol. 2011; 29:1181-85 [Google Scholar]
13. Gustavson N. The effect of human dissection on first-year students and implications for the doctor-patient relationship. J Med. Educ., 63:62-4, 1988. [Google Scholar].
14. Arraéz-Aybar LA, Castaño-Collado G, Casado-Morales MI. Dissection from the Spanish anatomist's perspective: aims, attitudes, and related aspects. Anat. Rec. B. New. Anat. 2004; 281:15-20. [PubMed] [Google Scholar]

Como citar este artículo: Araujo-Cuauro JC. Reacciones de los estudiantes del primer año de medicina en el estudio práctico de la anatomía con el cadáver ante la sala de disección y su influencia en el proceso de aprendizaje. ***Avan Biomed*** 2018; 7: 90-9.

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.

Avances en Biomedicina
Publicación Oficial del Instituto de Inmunología Clínica
Mérida-Venezuela
Volumen 7(2), Agosto 2018, p 100-111
Copyright: © ULA 2018
Depósito Legal: PPI201102ME3935
ISSN: 2477-9369
PII: S2477-9369(18)07014-R

Pathophysiology of osteoporosis: genes, oxidative stress and immunopathogeny. A qualitative systematic review.

(Fisiopatología de la osteoporosis: genes, estrés oxidativo e inmunopatogenia. Una revisión sistemática cualitativa)

José Ramón Vielma [1, 3]✉, David Picon[2], Luis Vicente Gutiérrez [1, 2], Nelva Deyanira Lara [1]

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

[2] Laboratorio de Espectroscopia Molecular, Facultad de Ciencias, Universidad de Los Andes (ULA), Mérida, estado Mérida, Venezuela.

[3] Laboratorio de Fisiología de Parásitos, Centro de Biofísica y Bioquímica (CBB), Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas (IVIC), Altos de Pipe, estado Miranda, Venezuela.

Recibido: 3 de Diciembre de 2017.
Aceptado: 2 de Junio de 2018.
Publicado online: 14 de Julio de 2018

[ARTÍCULO DE REVISIÓN]

PII: S2477-9369(18)07014-R

Abstract (english)

The aim of this qualitative systematic review is to describe the most important pathophysiological factors related with genes, oxidative stress, immunophatogeny and others aspects in osteoporosis. We selected Pubmed, Scielo and Google Scholar databases. A total of 7,730 documents were returned, based on different combinations of keywords in English and Spanish. We use the quick reading of titles and abstracts to eliminate the articles unrelated to the proposed expository scheme. A total of 152 papers fulfilled the following validation criteria: descriptive clinical studies, comparative with control group, analytical studies of random assignment, and studies in experimental animals. To evaluate the methodological quality of the clinical studies, the Sackett evidence scale was used, and the list of criteria of Sniekers to analyze the quality of the animal studies were used. A major challenge is the integration of a multitude of signaling pathways and redundant cytokines, oxidative stress, chronic stress, genes, among others, apparently capable of playing an important role, in trying to establish a complete model of the pathophysiology of postmenopausal osteoporosis.

Keywords (english)

Osteoporosis, pathology, oxidative stress, genes, immune system (Source: MeSH).

Resumen (español)

El objetivo de esta revisión sistemática cualitativa es describir los factores fisiopatológicos más importantes relacionados con los genes, el estrés oxidativo, la inmunopatogenia, entre otros aspectos en la osteoporosis. Para lo cual seleccionamos las bases de datos de Pubmed, Scielo y Google Académico. La búsqueda devolvió un total de 7.730 documentos, basados en las diferentes combinaciones de palabras claves en inglés y español. Utilizamos la lectura rápida de títulos y resúmenes para eliminar los artículos no relacionados con el esquema expositivo propuesto. Un total de 152 trabajos cumplieron los siguientes criterios de validación: estudios clínicos descriptivos, comparativos con el grupo control, estudios analíticos de asignación al azar y estudios en animales de experimentación. Para evaluar la calidad metodológica de los estudios clínicos, se utilizó la escala de pruebas de Sackett y se utilizó la lista de criterios de Sniekers para analizar la calidad de los estudios en animales. Un desafío importante es la integración de una multitud de vías de señalización y citoquinas redundantes, del estrés oxidativo, estrés crónico, los genes, entre otros muchos factores, aparentemente capaces de desempeñar un papel

✉ **Autor de correspondencia:** José Ramón Vielma Guevara. Laboratorio de Fisiología de Parásitos, Centro de Biofísica y Bioquímica (CBB), Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas (IVIC), Altos de Pipe, estado Miranda, Venezuela. E-mail: joravig@yahoo.com; joravig2015@gmail.com . Phone: +058-0212-5401224.

importante, para tratar de establecer un modelo completo de la fisiopatología de la osteoporosis posmenopáusica.

Palabras clave (español)

Osteoporosis, patología, estrés oxidativo, genes, sistema inmunológico (Fuente: DeCS).

Introducción

For the search of the pertinent information to the subject, we selected the Pubmed, Scielo and Google Scholar databases. A total of 7,730 papers were returned from the following word combinations: in Pubmed the phrase "immunopathology osteoporosis" returned 6 papers, with the words "immune system osteoporosis" were found 1,620 articles, the combination "genes and osteoporosis" assigned 2,357 and finally “Osteoimmunology and osteoporosis” assigned 3 articles, for a subtotal of 4,222 research work. With respect to the Scielo database the phrase "immune system osteoporosis" allowed to identify 4 works, "fisiopatología de la osteoporosis" returned 11 articles, "osteoporosis" 994 articles, "inmunología y osteoporosis" only located 1 work and finally "genes y osteoporosis " allowed the rescue of 18 works, for a subtotal of 1,028 documents. As Google Scholar is a more general search engine the phrase used by us was: "immune system pathophysiology osteoporosis osteoimmunology". This search limited to 2,080 the works found. After the preliminary reading of the titles and the summary in Spanish or English allowed us to eliminate about 98% of the documents. *In vivo* or *in vitro* studies that met the following criteria were selected: a) descriptive clinical studies, comparative with control group, b) analytical studies of random assignment, and c) studies in experimental animals. To evaluate the methodological quality of the clinical studies, the Sackett evidence scales were used and the list of criteria of Sniekers was used to analyze the quality of the animal studies (1, 2).

Osteoporosis is a multifactorial disease, complex, dependent on aspects such as race, nutritional status and immune status, age, genetic predisposition, consumption of medications such as glucocorticoids, anticonvulsants, therapy with other different immunosuppressants to glucocorticoids (such as Cyclosporin A, for example), among others. All this is compounded by stress, depression, underlying diseases such as hyperthyroidism, Cushing's syndrome; the physiological decline of estrogen by menopause, amenorrhoea, testosterone deficiency in men, life habits consistent with excess of tobacco, consumption of alcoholic beverages, just to name the most frequent aspects (Figure 1). Elucidate the etiopathogenesis of the disease in humans is very difficult because of the large number of simultaneous variables that must be controlled; for this reason, alternative models such as *in vitro* cell systems and all ovariectomized murine models (*in vivo* models) offer a great alternative, but it must be considered that a mechanism linked to osteoporosis obtained by *in vitro* experiments could not necessarily be extrapolate to the model *in vivo* (or have the opposite effect, for example) and even more must be validated in humans. The mouse models offer an excellent alternative to study the acute effect of glucocorticoids, but in humans could be totally different. Therefore, searching for new experimental models to study osteoporosis is mandatory. Every day, the topic of pathophysiology in osteoporosis is growing rapidly. However, its causes and signaling pathways and cellular interconnections are not fully understood (3-10).

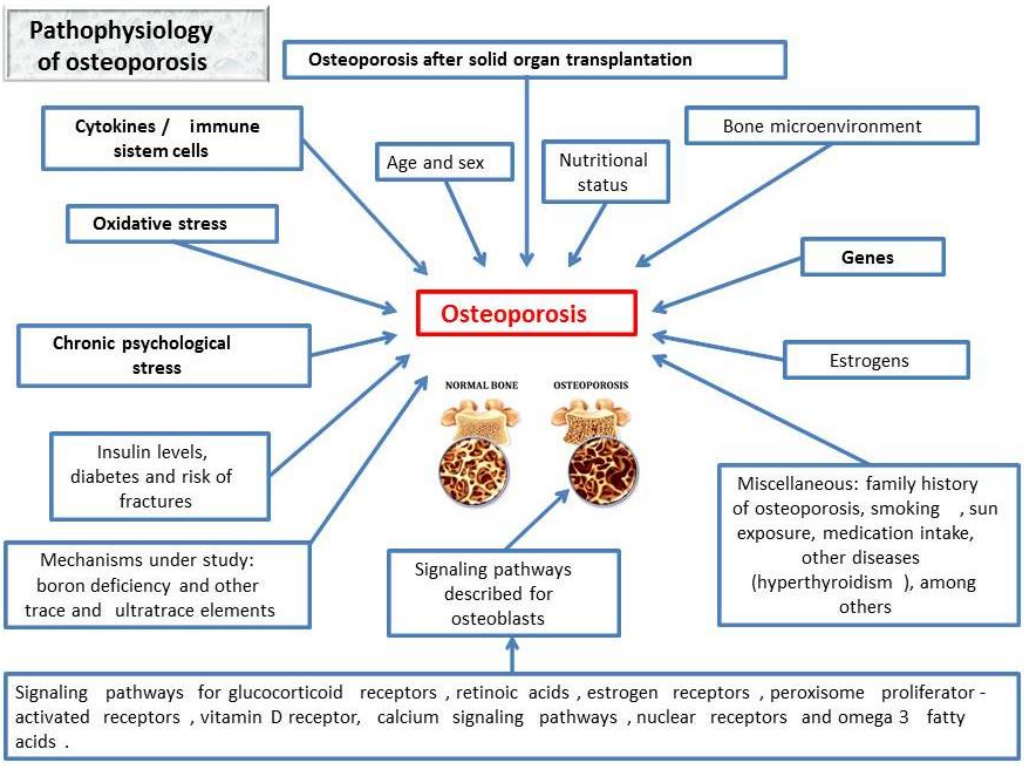


Figure 1. General scheme proposed to describe the pathophysiology of osteoporosis. In bold, the aspects developed in the present review are highlighted

In recent decades, the perception of osteoporosis has changed from an inevitable consequence of aging to a well-characterized, treatable chronic no communicable disease with major impacts on individuals, health systems and societies all over the world. The characterization of its pathogenesis from the hierarchical structure of the bone and the role of its cellular populations (osteoblasts and osteoclasts) and the microenvironment of the latter, the development of effective strategies for the identification of the most suitable candidates for treatment and a growing of effective pharmacological therapies have sustained this evolution (11). The aim of the present qualitative systematic review is to describe the most important pathophysiological factors in osteoporosis.

Osteoporosis after solid organ transplantation

Solid organ transplantation has become an effective and established clinical therapy for end-stage renal disease, liver, heart and lung disease over the last twenty years. However, the improvement in the life quality of patients after transplantation also has brought about the adverse effects of some complications such as osteoporosis and fractures related to it (Figure 2; Figure 3). A fast decrease in BMD and also a marked increase in fracture risk in the first 6 to 12 months after transplantation have been frequently observed (12-14). The percentage of bone loss in renal transplant recipients was 76.05% (200/263). Logistic regression analysis revealed the risk factors of osteoporosis in renal transplant recipients were age older than 50 years old (p=0.01), parent fractured hip history (p=0.001), high dose of corticosteroid (p=0.02) (13). One study found that the overall risk of osteoporosis following a solid organ transplant was 5.14 (95% CI: 3.13-8.43) and the overall risk of related fractures was 5.76 (95% CI: 3.80-8.74). Whereas, in lung transplant recipients an increased risk of osteoporosis and fractures were observed, followed by other organ types (15). As the patient should be treated for life with immunosuppressants to avoid graft rejection (hyperacute, acute or chronic), these drugs are closely linked to BMD decreases, as well as other major risk factor in this group of patients, it is constituted by the previous bone diseases, before transplantation. In this sense the associated immunosuppressants include: glucocorticoids, which primarily affect trabecular bone more than those sites

where cortical bone predominates. Daily doses of 7.5 mg of prednisone are generally considered a significant cause of bone loss, although lower doses have been reported with harmful effects on bone health. In this context, the main pathophysiological mechanism of glucocorticoids is reduction of bone formation due to the suppression of osteoblast differentiation and function and the promotion of osteoblastic apoptosis (12, 16).

Calcineurin inhibitors (a calcium-related protein and its intracellular signaling pathways, present in CD4+ T cells) have been successfully used since the 1980s as useful immunosuppressant in organ transplantation. Two drugs are linked in this particular context to osteoporosis: Cyclosporin A and Tacrolimus (FK506). The pathophysiological mechanism that explains the link between the administration of cyclosporin A to transplanted patients and the genesis of osteoporosis is not completely understood. However, it is well-known the dose-dependent effect and time of administration of the drug. Another relevant aspect is that patients receiving combination therapy with glucocorticoids and cyclosporin A increase the osteoporosis and related fractures risks. Otherwise with the FK506 the effect is known to be due to a bone resorption excess on the formation, related to RANK / RANKL / OPG system imbalance (12, 16-17).

Everolimus and Sirolimus are mammalian rapamycin inhibitors (designated as mTORi) useful in organ transplant recipients. It is well known that mTORi have both an antiproliferative effect and antiangiogenic activities; so their interference with bone metabolism is inevitable (12, 18). Kneissel et al., in 2004 (19) studied the impact of Everolimus in mice, human osteoclasts *in vitro* and in the ovariectomized rat bone. They found suppression in spongy bone, bone resorption and cathepsin K expression by osteoclasts. Sirolimus has been shown to inhibit the formation of osteoclasts both *in vivo* and *in vitro*; therefore, it may have the potential to balance the effects of corticosteroids and immunosuppressive regimens based on calcineurin inhibitors, thus promoting an accelerated osteoporosis development in kidney transplant recipients. Both Everolimus and Sirolimus are considered bone resorption inhibitors which action is the inhibition of calcineurin (20).

Molecular mechanisms involved in osteoporosis

Several regulatory pathways described for

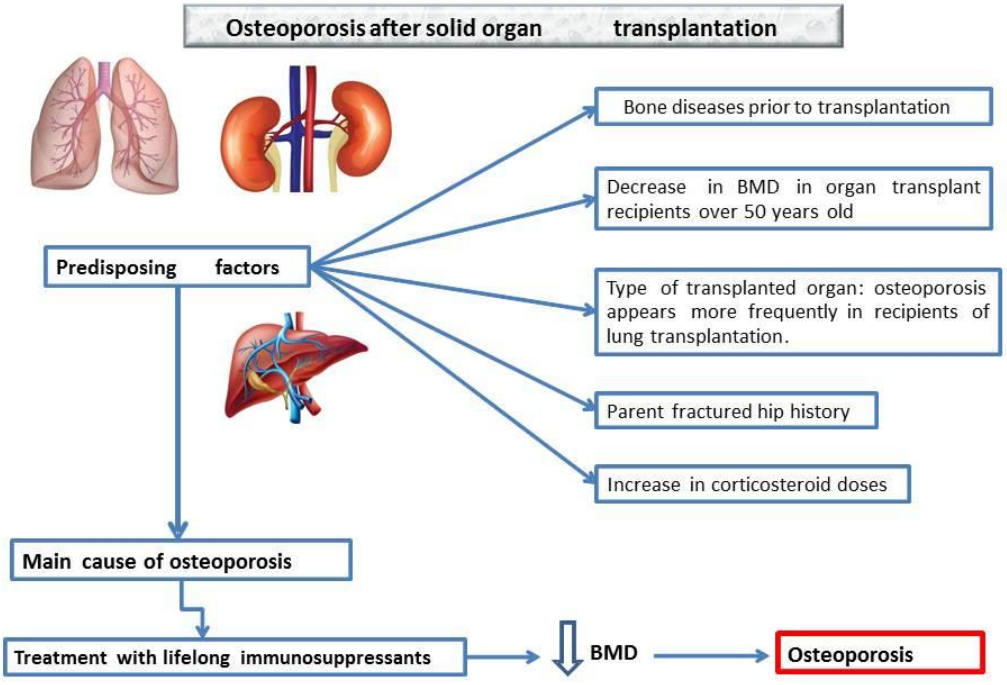


Figure 2. Predisposing factors and main causes of osteoporosis after solid organ transplantation. BMD = Bone mineral density.

osteoblasts have been implicated in osteoporosis: the glucocorticoid receptor signaling pathway, retinoic acid signaling pathway (RAR), the signaling pathway of the estrogen receptor, peroxisome proliferator-activated receptor signaling pathway (PPAR), vitamin D receptor signaling pathway, $Ca2^{+}$ signaling pathway, nuclear receptor coactivators (NCOA), and omega 3 fatty acid signaling pathway. Glucocorticoids are a class of steroid hormones that bind to the glucocorticoid receptors present in each vertebrate cell. They inhibit the proliferation and differentiation of osteoblasts. Glucocorticoids also regulate ion channels. Retinoic acid acts by binding to retinoic acid (RARs) receptors which are members of the nuclear receptor superfamily. The RAR family comprises 3 isotypes: RARα, RARβ, RARγ. RARs act on heterodimeric combinations with retinoid X (RXR) receptors. Retinoic acids are essential for the physiological regulation of a wide range of biological processes including development, differentiation, proliferation and apoptosis. Estrogen is necessary for bone growth and for the development and maintenance of bone health. The cellular responses of osteoblasts and osteoclasts to estrogen are initiated through two high affinity Erα and Erβ receptors. PPARs are members of the nuclear receptor family that can form a heterodimeric complex with RXR and function as transcription factors that regulate the expression of genes. PPARs are involved in important metabolic and inflammatory processes in the control of cell proliferation, differentiation and survival (21).

These last eight signaling pathways were verified with transmission electron microscopy and gene expression profiles for ovariectomized rat bone tissues before and after treatment with strontium gluconate. Based on the network structure and experimental data, the dynamic model predicted that calcium and glucocorticoids signaling pathways are the molecular targets for treatment with strontium gluconate. The results further reveal that in the context of the lack of estrogen pathway signaling, treatment with strontium gluconate may offer a

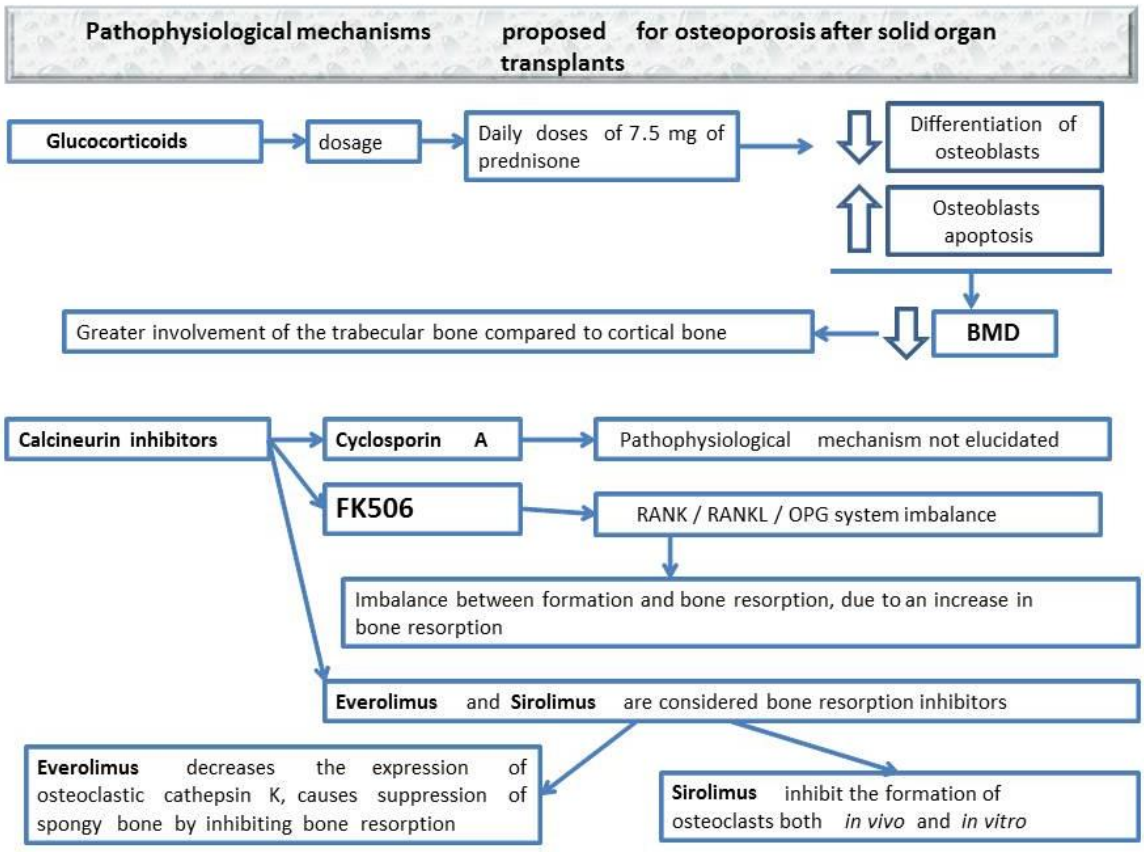


Figure 3. Pathophysiological mechanisms proposed for osteoporosis after solid organ transplants. BMD = Bone mineral density; FK506 = Tracolimus; RANK = Receptor Activator of Nuclear Factor κβ; RANKL = Receptor Activator for Nuclear Factor κβ Ligand; OPG = Osteoprotegerin.

desirable health status for humans (21).

It is important to clarify in this section that strontium salts, in the form of strontium ranelate, are a therapeutic option reserved only for those patients who respond little to nothing to treatment with oral or intravenous bisphosphonates. It is important to emphasize that the reason why Yan et al., 2016 (21) decided to use strontium gluconate is precisely because in this way these researchers managed to reverse the abnormal phenotype observed for osteoblasts, being able to elucidate the particular molecular pathways and then verify a network, which brings enormous advantages for the vision from a global point of drugs that are used for long periods of time in relation to the safety of their use. Strontium ranelate is not the first therapeutic option in osteoporosis treatment. Its use is limited to patients who do not have a history of ischemic heart disease, peripheral arterial disease or cerebrovascular disease. It is also contraindicated in hypertensive patients not controlled, being at the discretion of the clinician its use in osteoporosis patients.

Strontium gluconate exerted an action at the level of osteoblasts (21), while bisphosphonates have mechanisms of action on osteoclasts. Bisphosphoric acid confers to bisphosphonates a high affinity for the bone surface, a low half-life, a very low bioavailability and a profile of low systemic effects unlike other anti-reabsorptives. The high affinity for the bone surface is a great advantage since a minimal amount of the absorbed drug can exert an important effect in the bone remodeling. Inside the osteoclasts, it is the R2 chains that determine the potency and mechanism of action of the drug through the inhibition of the Farnesyl pyrophosphophosphate synthase (FPP-S) enzyme and the Geranyl pyrophosphophosphate synthetase (GPP-S), interfering in osteoclastic activity: cytoskeleton organization, vesicle trafficking, brush edge formation and with prolonged exposure cell apoptosis is also induced. The basic molecular structure of

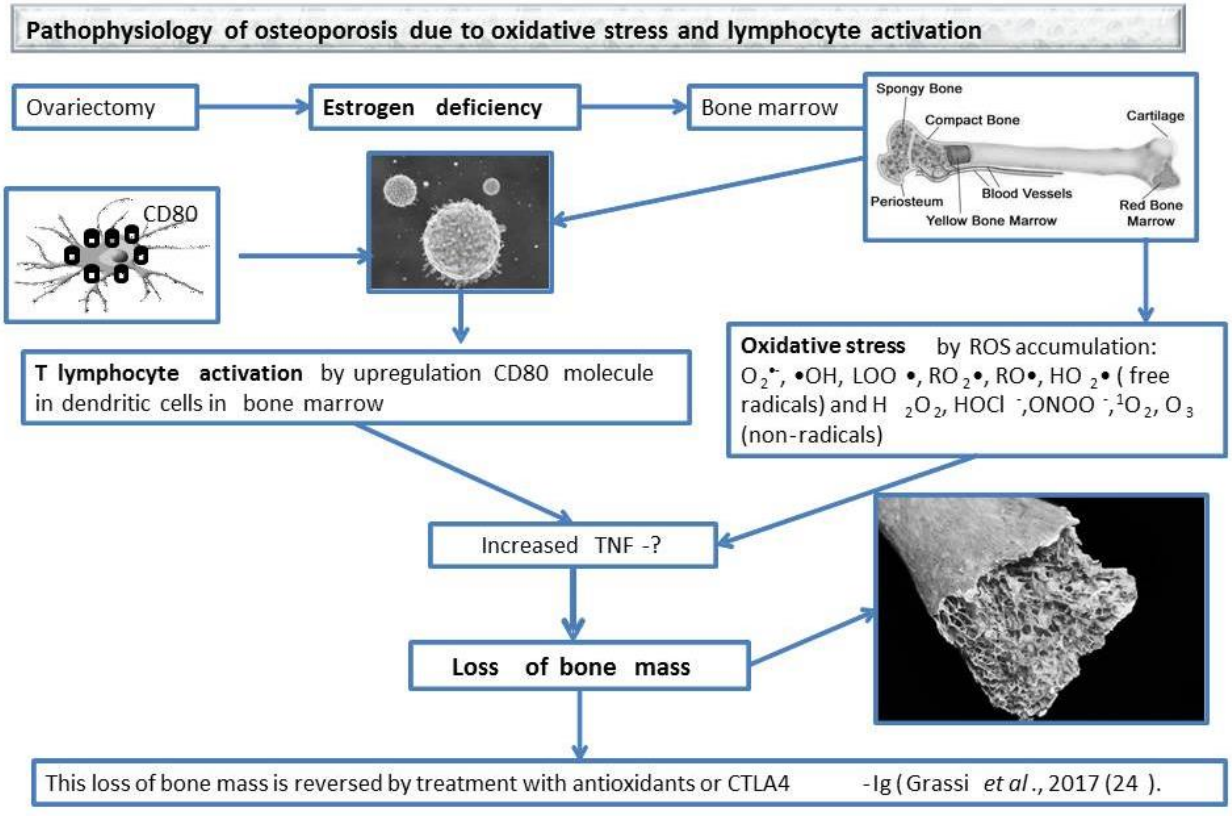


Figura 4. Pathophysiology of osteoporosis due to oxidative stress and lymphocyte activation. Reactive oxygen species (ROS); superoxide anion (O_2•-); hydroxyl radical (•OH); lipoperoxide radical (LOO•); Peroxyl (RO_2•); Alkoxyl (RO•); Hydroperoxyl (HO_2•); Hydrogen peroxide (H_2O_2); Hypoclorous acid ($HOCl^-$); Ozone (O_3); Singlet oxygen ($^1O_2$); Peroxynitrite (ONOO-). Peroxynitrite is also classified as reactive nitrogen species (RNS) in the subgroup of non-radicals; some authors also include it as ROS.

bisphosphonates is similar and the difference lies in the radicals R1 and R2 that give them bone affinity and potency to aminobiphosphonates. The R2 attached to the central carbon is the one that confers the potency to the bisphosphonate and is the one that will produce the enzymatic inhibition at the level of the synthetases, while the R1 gives the affinity to the bone and in the majority of the bisphosphonates is the group hydroxyl that gives you that property. The difference between Aminobiphosphonates lies in the variation of this molecule that will produce in these bisphosphonates a more pronounced effect of suppression of the replacement, so that the higher potency of the new molecules allows a lower dosage. The bisphosphonates that have until now long-term safety data are Alendronate and Risedronate. So we will have to wait for longer clinical trials of the latest-generation drugs that offer more power than those already known to assess their safety and effect on the bone microarchitecture (22).

Oxidative stress and the osteoporosis genesis.

A free radical is an atom or molecule with a single unpaired electron. Examples: nitric oxide (•NO), superoxide anion ($O_2^{\bullet-}$), hydroxyl radical (•OH), lipoperoxide radical (LOO•). Although molecular oxygen (O_2) has two electrons isolated in different orbitals, it is not a free radical. Molecular oxygen, however, reacts rapidly with most radicals, in turn forming other free radicals, which are more reactive and cause selective oxidation of lipids, proteins or DNA molecules (23-24). Most of the radicals that are produced *in vivo* are reactive oxygen species (ROS) or reactive nitrogen species (RNS). RNSs include peroxynitrite (ONOO-), nitric monoxide (NO•) and nitrogen dioxide (NO_2•). Aerobic organisms have developed a complex antioxidant defense system to combat the destructive effects of O_2 products. Unfortunately, this defense system is not perfect and some molecular damage always occurs, leading to disease and aging (23-24).

In 2007, Grassi et al., 2007 (25) demonstrated that increased tumor necrosis factor alpha (TNF-α) production in the bone marrow in response to both oxidative stress and T lymphocyte activation contributes to bone loss by estrogen deficiency; however, it was not known until then whether oxidative stress caused bone loss through T

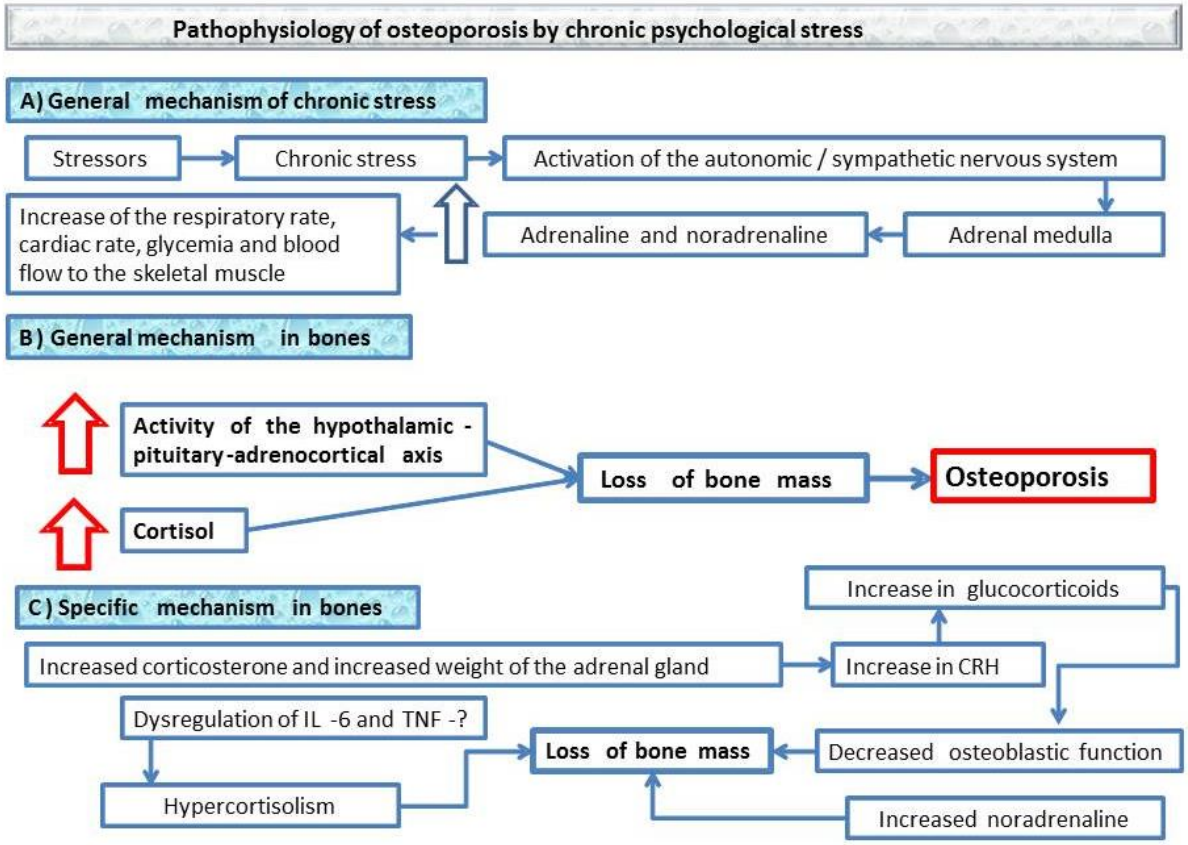


Figure 5. Pathophysiology of osteoporosis by chronic physiological stress. CRH= Corticotropin-releasing hormone; IL-6 = Interleukin 6; TNF-α = Tumor necrosis factor alpha.

lymphocytes (Figure 4). Ovariectomy causes an ROS accumulation in the marrow bone, which is due to increased TNFα production by activated T lymphocytes through the upregulation of the CD80 costimulatory molecule on dendritic cells. Therefore, bone loss is avoided by treatment of ovariectomized mice with antioxidants or CTLA4-Ig, a CD80/CD28 inhibitor.

Chronic psychological stress and osteoporosis.

The chronic psychological stress is a risk factor for osteoporosis. Increased evidence confirms the physiological importance of the central nervous system, especially the hypothalamus, in the regulation of bone metabolism (Figure 5). Both animal and human studies indicate that chronic stress triggers activation of the sympathetic nervous system, which promotes the release of adrenaline and noradrenaline from the adrenal medulla (26-27). Adrenaline and noradrenaline will increase respiratory rate, heart rate, blood glucose concentration, and blood flow to the skeletal muscles (26). Hyperactivity of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis or hypercortisolemia is considered an important factor for bone loss induced by stress. Several human studies report that blood cortisol levels were elevated in depressed patients, concomitantly with low BMD (28-29). Animal studies also showed elevated levels of circulating corticosterone and adrenal gland weight, accompanied by decreased bone quality in chronic stress mice (30-31). Chronic stress stimulates the hypothalamus to release corticotropin-releasing hormone, which activates the hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis and stimulates the secretion of glucocorticoids, which in turn have been shown to be efficient in inhibiting osteoblastic function, causing bone loss (32). In the other hand, studies carried out on animals also showed elevated levels of circulating corticosterone and an increase in adrenal gland weight, accompanied by a decreased in bone quality and in chronic stress mice. Chronic stress is associated with pronounced and durable central and peripheral hypernoradrenergic state (33). Increases in stress-related noradrenaline levels especially within bone tissue could contribute to bone loss and osteoporosis. Elevated noradrenaline levels were confirmed in animal models of chronic stress along with bone loss. In addition, stress-induced bone loss may be partially improved by the β-adrenergic antagonist propranolol, suggesting that the sympathetic nervous system mediates stress-induced bone loss (31). Pro-inflammatory cytokines are also potential stimulators of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis and may contribute to hypercortisolism in subjects with depression. Chronic psychological stress is associated with dysregulation of inflammatory cytokines, such as interleukin-6 (IL-6) and TNF-α (26, 34-35).

The Genes and Osteoporosis.

Extreme cases of osteoporosis have been served as models to identify genes that could be candidates and indicate susceptibility to the disease. Initially, genes related to imperfect osteogenesis and the Wnt signaling pathway were identified (36). Although most studies have involved small cohorts and some limited genetic approaches, the advent of sequencing is rapidly increasing our ability to establish a molecular diagnosis in these cases. Candidate genes identified in this way are: the *LRP5* gene encoding a Wnt signaling pathway receptor, described in individuals with juvenile osteoporosis, in women with vertebral fractures during pregnancy, and in idiopathic juvenile osteoporosis. In this same Wnt signaling pathway, the genes *DKK1* and *WNT3A* have been identified, which encode an antagonist and a respective ligand of Wnt receptors in patients with juvenile osteoporosis. In this same group the *WNT1* gene whose product is a ligand of the Wnt signaling pathway found in patients with autosomal dominant osteoporosis of early onset could be identified. Finally, in patients with idiopathic osteoporosis and other alterations such as X-linked osteoporosis and postpartum vertebral fractures, the relationship with genes coding for actin-binding proteins and homocysteine metabolic proteins, designated *PLS3* and *MTHRF*, respectively (36-39).

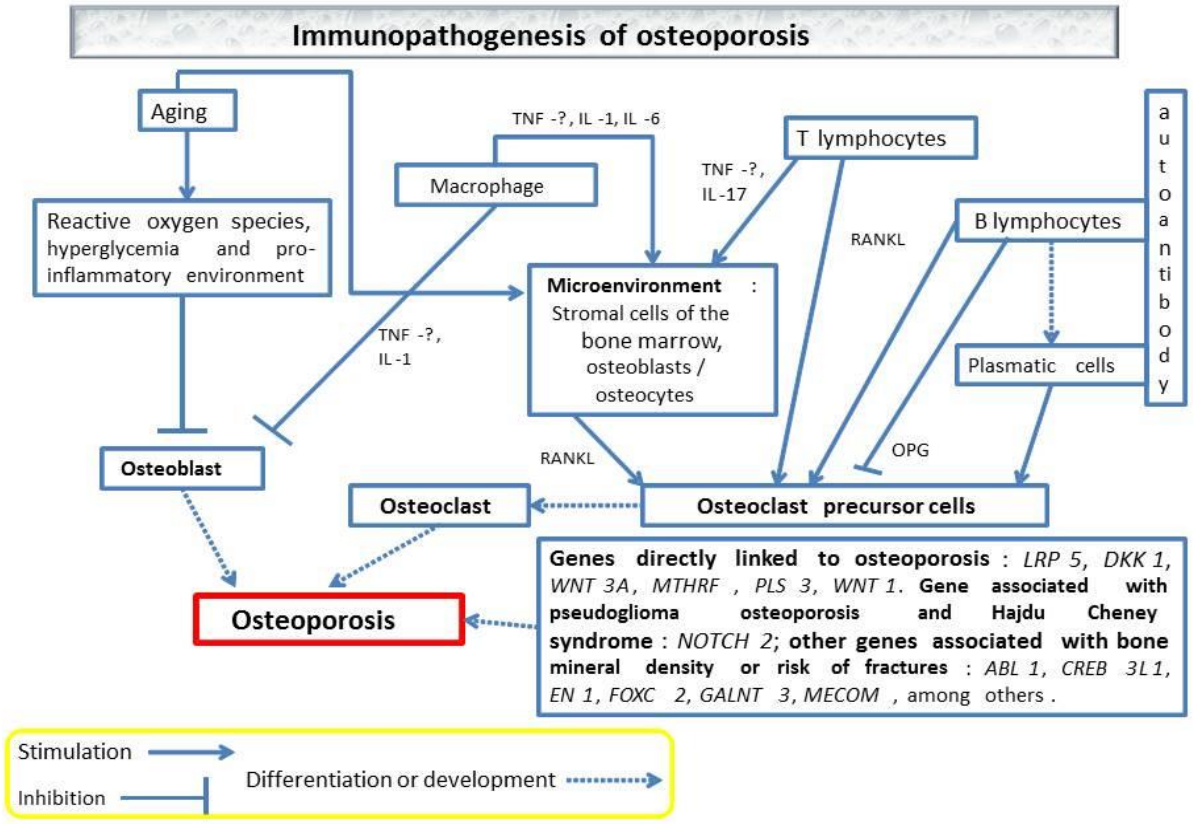


Figure 6. Immunopathology and genes linked to osteoporosis. Source: Taken and modified by Pietschmann et al., 2016 (33); Rocha-Braz and Ferraz-de-Souza, 2016 (35) and Vielma *et al*., 2016 (7). IL-6 = Interleukin 6; TNF-α = Tumor necrosis factor alpha; IL-17 = Interleukin 17; IL-1 = Interleukin 1; RANKL = Receptor Activator for Nuclear Factor κβ Ligand; OPG = Osteoprotegerin.

The study of monogenic diseases with impact on bone resistance has allowed the identification of several mechanisms involved in bone physiology. For example, imperfect osteogenesis, has demonstrated the importance of bone matrix quality of collagen; Van Buchem disease, Hajdu-Cheney syndrome and autosomal recessive osteopetrosis have revealed important signaling pathways (Wnt, Notch and RANK-RANKL-OPG) that regulate bone remodeling; and picnodisostosis has given an idea of the primary action of cathepsin K on the function of osteoclasts. Along with a recently proposed taxonomy of rare genetic disorders of bone metabolism (40), these genes include: *COL1A1, COL1A2, BMP1, PLS3, SERPINH1, SEC24D, TCIRG1, CTSK, NOTCH2, LRP5, SOST*, among many others. Several of candidate genes mentioned above derive from sources with solid experimental support and their link to osteoporosis little and its link with osteoporosis has been gradually established. The last group of genes associated with osteoporosis has been characterized through genome association studies (GWAS), these include: *ABL1, AXIN1, CLCN7, CREB3L1, CTNNB1, DMP1, EN1, FKBP11, FOXC2, SOX4*, among others. In the near future, the concerted effort of clinicians and researchers and ongoing technological progress will shed light on the fundaments genetic of osteoporosis and thus making possible the development of more accurate treatment strategies (36).

Osteoimmunology and immunopathogenesis of osteoporosis

Although osteoimmunology is a relatively new discipline, this field of research has already made significant contributions to the field of biology, bone pathophysiology, and immune system (34). Based on the central role of RANKL / RANK / OPG system in osteoporosis pathophysiology (Figure 6), denosumab a monoclonal antibody directed against RANKL, has been developed. Denosumab inhibits the generation and activity of osteoclasts; in clinical studies, this

antibody decreased bone resorption and increased BMD (41). In postmenopausal women with osteoporosis, denosumab significantly reduced the risk of vertebral, non-vertebral, and hip fractures (42). Up to day, antibodies against sclerostin (an inhibitor of bone formation) are under clinical investigation. In rheumatoid arthritis and other inflammatory arthritis, anti-TNF-α therapies are effective in treating inflammation of the joints. According to the osteoimmunology, antibodies against TNF-α have shown an inhibition effect on bone resorption.

Although the term osteoimmunology has been used since 2000s, the phenomenon of a low-grade systemic chronic inflammatory state associated with aging has been defined as "inflammation-aging" by Claudio Franceschi. And it has been linked to age-related diseases, such as osteoporosis. Given the close anatomical and physiological coexistence of B-lymphocytes and bone-forming units in the bone marrow (in addition to the microenvironment) a role for B lymphocytes in osteoimmunological interactions has long been suspected (34).

This hypothesis seems to be supported by recent findings on B-cell as active regulators of the RANK / RANKL / OPG axis of altered production of RANKL / OPG by B lymphocytes in bone loss is associated with human immunodeficiency virus (HIV) or a modulated expression of related genes with the biology of B lymphocytes in response to estrogen deficiency (34).

Factors that over-regulate the formation of osteoclasts in humans and rodents are TNF-α, a cytokine known to increase the production and activity of the RANKL osteoclastogenic molecule and to potently induce IL-1, IL-6 cytokines and the macrophage colony stimulating factor, regulated in turn by estrogen levels by bone loss induced by ovariectomy. However, the mechanism by which ovariectomy manages to expand the T lymphocyte group of bone marrow was unknown. Until the work of Cenci et al., 2003 (43) whose demonstrated that ovariectomy positively regulates the IFN-γ, by induced class II transactivator, an immune modulator with multiple targets or cell targets, resulting in increased presentation of the antigens enhanced macrophages, enhanced T lymphocyte activation, and extended T lymphocyte life. The positive regulation of the class II transactivator is derived from the increase of the production of IFN-γ by helper or collaborating Th1 cells, resulting in a greater secretion of IL-12 and IL-18 by macrophages. The resulting T cell expansion and bone loss are prevented *in vivo* by both the blocking of T lymphocyte activation induced by the antigen presenting cells and by the silencing of the IFN-γ signaling receptor. Therefore, the increase in IFN-γ-induced class II transactivator expression and the resulting improved T-cell proliferation, and the duration of its useful life or survival, are critical for the bone loss effect associated with estrogen deficiency.

Weitzmann et al., in 2002 (44), demonstrated that ovariectomy improves the production of the IL-7 osteoclastogenic cytokine and that it's *in vivo* neutralization prevents bone loss induced by the surgical procedure. Surprisingly, serum levels of osteocalcin, a bone formation biomarker (7), suggested that the effects of bone reduction by neutralizing IL-7 were due not only to inhibition of bone resorption but also to the stimulation of bone formation. Therefore, because it targets both the osteoclast and osteoblast pathways, IL-7 is a central cytokine in the alteration of the bone turnover characteristic of estrogen deficiency.

Perspectives and final considerations

Osteoporosis has been called "the disease of the century" because of its great impact on public health throughout the world; its etiology has not yet been deciphered. One hypothesis suggests that certain elements such as boron and strontium could participate in a metabolic disease such as osteoporosis (45-46). Much progress has been made in terms of treatment, diagnosis, and especially in eliminating the perception that the disease was a logical consequence of aging. It is now considered as a chemotherapy-treatable disease. To consult a simple model on the immunopathogenesis of the osteoporosis, the reader can consult a previous work of our group Vielma et al., (2016) (7).

In attempting to establish a complete model of postmenopausal osteoporosis pathophysiology the major challenge is the integration of a multitude of redundant pathways and cytokines, apparently capable of playing an important role.

All efforts in the field of basic and applied research in the pathophysiology of the disease will result in an increase in our knowledge of topical topics such as micro RNA and epigenetics. All this effort will result in ensuring a better quality of life for the millions of people who suffer from the disease anywhere on the planet.

Conflict of Interest

The authors declare no conflicts of interest

References

1. Manterola C, Pineda V, Vial M, Losada H, Muñoz S. Revisión sistemática de la literatura. Propuesta metodológica para su realización. Rev Chil Cir. 2003; 55: 204-6.
2. Sniekers YH, Weinans H, Bierma-Zeinstra SM, van Leeuwen JP, van Osch GJ. Review, animal models for osteoarthritis: the effect of ovariectomy and estrogen treatment a systematic approach. Osteoarthritis Cartilage 2008; 16: 533-41. [PubMed] [Google Scholar]
3. Lai CW, Chen HL, Tu MY, Lin WY, Röhrig T, Yang SH, Lan YW, Chong KY, Chen CM. A novel osteoporosis model with ascorbic acid deficiency in Akr1A1 gene knockout mice. Oncotarget 2017; 8: 7357-69. [PubMed] [Google Scholar]
4. Naruse K, Uchida K, Suto M, Miyagawa K, Kawata A, Urabe K, Takaso M, Itoman M, Mikuni-Takagaki Y. Alendronate does not prevent long bone fragility in an inactive rat model. J Bone Miner Metab 2016; 34: 615-26. [PubMed] [Google Scholar]
5. Xu JH, Yao M, Ye J, Wang GD, Wang J, Cui XJ, Mo W. Bone mass improved effect of icariin for postmenopausal osteoporosis in ovariectomy-induced rats: a meta-analysis and systematic review. Menopause 2016; 23: 1152-7. [PubMed] [Google Scholar]
6. Zang Y, Tan Q, Ma X, Zhao X, Lei W. Osteogenic actions of metoprolol in an ovariectomized rat model of menopause. Menopause 2016; 23: 1019-25. [PubMed] [Google Scholar]
7. Vielma JR, Carrero PE, Gutiérrez LV, Delgado Y, Picon D, Chirinos RC. Boro y osteoporosis, tratamiento y biomarcadores de metabolismo óseo. Editorial Académica Española. Primera Edición. ISBN-10: 3841757901. 2016, 188 p.
8. Scalize PH, Bombonato-Prado KF, de Sousa LG, Rosa AL, Beloti MM, Semprini M, Gimenes R, de Almeida AL, de Oliveira FS, Hallak Regalo SC, Siessere S. Poly(Vinylidene Fluoride-Trifluorethylene)/barium titanate membrane promotes de novo bone formation and may modulate gene expression in osteoporotic rat model. J Mater Sci Mater Med 2016; 27: 180. [PubMed] [Google Scholar]
9. Komori T. Glucocorticoid Signaling and Bone Biology. Horm Metab Res 2016; 48: 755-63. [PubMed] [Google Scholar]
10. José Ramón V, Mora Mora M, Marino Alarcón O, Hernández G, Josefina Linares L, Urdaneta Romero H, Arévalo González E. Comparative study of the urinary excretion of boron, calcium, magnesium and phosphorus in postmenopausal women with and without osteoporosis. Invest Clin 2012; 53: 3-15. [PubMed] [Google Scholar]
11. Curtis EM, Moon RJ, Dennison EM, Harvey NC, Cooper C. Recent advances in the pathogenesis and treatment of osteoporosis. Clin Med (Lond) 2015; 15: s92-6. [PubMed] [Google Scholar]
12. Lan GB, Xie XB, Peng LK, Liu L, Song L, Dai HL. Current Status of Research on Osteoporosis after Solid Organ Transplantation: Pathogenesis and Management. Biomed Res Int 2015; 2015: 413169. [PubMed]
13. Zhang Q, Cao K, Hu X, Li H, Wang W, Li H, Xue W, Xu Y, Wang W, Zhang X. Investigation of bone loss and its related factors in renal transplant recipients. Zhonghua Yi Xue Za Zhi. 2015; 95: 2062-5. [PubMed]
14. Song L, Xie XB, Peng LK, Yu SJ, Peng YT. Mechanism and treatment strategy of osteoporosis after transplantation. Int J Endocrinol 2015; 2015: 280164. [PubMed] [Google Scholar]
15. Yu TM, Lin CL, Chang SN, Sung FC, Huang ST, Kao CH. Osteoporosis and fractures after solid organ transplantation: a nationwide population-based cohort study. Mayo Clinic Proceedings 2014; 89: 888-95. [PubMed] [Google Scholar]
16. Hansen KE, Kleker B, Safdar N, Bartels CM. A systematic review and meta-analysis of glucocorticoid-induced osteoporosis in children. Semin Arthritis Rheum 2014; 44: 47-54. [PubMed] [Google Scholar]
17. Gurin L, Gohh R, Evangelista P. Pain syndrome with stress fractures in transplanted patients treated with calcineurin inhibitors. Clin Kidney J 2012; 5: 13-6. [PubMed] [Google Scholar]
18. Schwarz C, Oberbauer R. The future role of target of rapamycin inhibitors in renal transplantation. Curr Opin Urol 2002; 12: 109-13. [PubMed]
19. Kneissel M, Luong-Nguyen NH, Baptist M, Cortesi R, Zumstein-Mecker S, Kossida S, O'Reilly T, Lane H, Susa M. Everolimus suppresses cancellous bone loss, bone resorption, and cathepsin K expression by osteoclasts. Bone 2004; 35: 1144-56. [PubMed] [Google Scholar]
20. Westenfeld R, Schlieper G, Wöltje M, Gawlik A, Brandenburg V, Rutkowski P, Floege J, Jahnen-Dechent W, Ketteler M. Impact of sirolimus, tacrolimus and mycophenolate mofetil on osteoclastogenesis-implications for post-transplantation bone disease. Nephrol Dial Transplant 2011; 26: 4115-23. [PubMed] [Google Scholar]
21. Yuan R, Ma S, Zhu X, Li J, Liang Y, Liu T, Zhu Y, Zhang B, Tan S, Guo H5, Guan S, Ao P, Zhou G. Core level regulatory network of osteoblast as molecular mechanism for osteoporosis and treatment. Oncotarget 2016; 7: 3692-701. [PubMed] [Google Scholar]
22. Sun S, McKenna CE. Farnesyl pyrophosphate synthase modulators: a patent review (2006 - 2010). Expert Opin Ther Pat 2011; 21: 1433-51. [PubMed] [Google Scholar]
23. Kalyanaraman B. Teaching the basics of redox biology to medical and graduate students: Oxidants, antioxidants and disease mechanisms. Redox Biol 2013; 1: 244-57. [PubMed] [Google Scholar]
24. Vielma JR, Bonilla E, Chacín-Bonilla L, Mora M, Medina-Leendertz S, Bravo Y. Effects of melatonin on oxidative stress, and resistance to bacterial, parasitic, and viral infections: a review. Acta Trop 2014; 137: 31-8. [PubMed] [Google Scholar]
25. Grassi F, Tell G, Robbie-Ryan M, Gao Y, Terauchi M, Yang X, Romanello M, Jones DP, Weitzmann MN, Pacifici R. Oxidative stress causes bone loss in estrogen-deficient mice through enhanced bone marrow dendritic cell activation. Proc Natl Acad Sci USA 2007; 104: 15087-92. [PubMed] [Google Scholar]
26. Azuma K, Adachi Y, Hayashi H, Kubo KY. Chronic psychological stress as a risk factor of osteoporosis. J UOEH 2015; 37: 245-53. [PubMed] [Google Scholar]
27. Kvetnansky R, Lu X, Ziegler MG. Stress triggered changes in peripheral catecholaminergic systems. Adv Pharmacol 2013; 68: 359-97. [PubMed] [Google Scholar]
28. Michelson D, Stratakis C, Hill L, Reynolds J, Galliven E, Chrousos G, Gold P. Bone mineral density in women with depression. N Engl J Med 1996; 335: 1176-81. [PubMed] [Google Scholar]
29. Altindag O, Altindag A, Asoglu M, Gunes M, Soran N, Deveci Z. Relation of cortisol levels and bone mineral density among premenopausal women with

major depression. Int J Clin Pract 2007; 61: 416-20. [PubMed] [Google Scholar]
30. Furuzawa M, Chen H, Fujiwara S, Yamada K, Kubo KY. Chewing ameliorates chronic mild stress induced bone loss in senescence-accelerated mouse (SAMP8), a murine model of senile osteoporosis. Exp Gerontol 2014; 55: 12-8. [PubMed] [Google Scholar]
31. Yirmiya R, Goshen I, Bajayo A, Kreisel T, Feldman S, Tam J, Trembovler V, Csernus V, Shohami E, Bab I. Depression induces bone loss through stimulation of the sympathetic nervous system. Proc Natl Acad Sci USA 2006; 103: 16876-81. [PubMed] [Google Scholar]
32. Seibel MJ, Cooper MS, Zhou H. Glucocorticoid-induced osteoporosis: mechanisms, management, and future perspectives. Lancet Diabetes Endocrinol 2013; 1: 59-70. [PubMed] [Google Scholar]
33. Wong ML, Kling MA, Munson PJ, Listwak S, Licinio J, Prolo P, Karp B, McCutcheon IE, Geracioti TD Jr, DeBellis MD, Rice KC, Goldstein DS, Veldhuis JD, Chrousos GP, Oldfield EH, McCann SM, Gold PW. Pronounced and sustained central hypernoradrenergic function in major depression with melancholic features: relation to hypercortisolism and corticotropin-releasing hormone. Proc Natl Acad Sci USA 2000; 97: 325-30. [PubMed] [Google Scholar]
34. Pietschmann P, Mechtcheriakova D, Meshcheryakova A, Föger-Samwald U, Ellinger I. Immunology of osteoporosis: a mini-review. Gerontology 2016; 62: 128-37. [PubMed] [Google Scholar]
35. Kahl KG, Rudolf S, Stoeckelhuber BM, Dibbelt L, Gehl HB, Markhof K, Hohagen F, Schweiger U. Bone mineral density, markers of bone turnover, and cytokines in young women with borderline personality disorder with and without comorbid major depressive disorder. Am J Psychiatry 2005; 162: 168-74. [PubMed] [Google Scholar]
36. Rocha-Braz MG, Ferraz-de-Souza B. Genetics of osteoporosis: searching for candidate genes for bone fragility. Arch Endocrinol Metab 2016; 60: 391-401. [PubMed] [Google Scholar]
37. Hartikka H, Makitie O, Mannikko M, Doria AS, Daneman A, Cole WG, Ala-Kokko L, Sochett EB. Heterozygous mutations in the LDL receptor-related protein 5 (LRP5) gene are associated with primary osteoporosis in children. J Bone Miner Res 2005; 20: 783-9. [PubMed] [Google Scholar]
38. Korvala J, Loija M, Makitie O, Sochett E, Juppner H, Schnabel D, Mora S, Cole WG, Ala-Kokko L, Männikkö M. Rare variations in WNT3A and DKK1 may predispose carriers to primary osteoporosis. Eur J Med Genet 2012; 55: 515-9. [PubMed] [Google Scholar]
39. Fahiminiya S, Majewski J, Roughley P, Roschger P, Klaushofer K, Rauch F. Whole-exome sequencing reveals a heterozygous LRP5 mutation in a 6-year-old boy with vertebral compression fractures and low trabecular bone density. Bone 2013; 57: 41-6. [PubMed] [Google Scholar]
40. Masi L, Agnusdei D, Bilezikian J, Chappard D, Chapurlat R, Cianferotti L, Devolgelaer JP, El Maghraoui A, Ferrari S, Javaid MK, Kaufman JM, Liberman UA, Lyritis G, Miller P, Napoli N, Roldan E, Papapoulos S, Watts NB, Brandi ML. Taxonomy of rare genetic metabolic bone disorders. Osteoporos Int 2015; 26: 2529-58. [PubMed] [Google Scholar]
41. Maldonado-Gonzales E, Pietschmann P. An antibody against RANKL for the treatment of osteoporosis, inflammatory and malignant bone diseases. Wien Med Wochenschr 2010; 160: 458-63. [PubMed] [Google Scholar]
42. Cummings SR, San Martin J, McClung MR, Siris ES, Eastell R, Reid IR, Delmas P, Zoog HB, Austin M, Wang A, Kutilek S, Adami S, Zanchetta J, Libanati C, Siddhanti S, Christiansen C, FREEDOM Trial. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. N Engl J Med 2009; 361: 756-65. [PubMed] [Google Scholar]
43. Cenci S, Toraldo G, Weitzmann MN, Roggia C, Gao Y, Qian WP, Sierra O, Pacifici R. Estrogen deficiency induces bone loss by increasing T cell proliferation and lifespan through IFN-gamma-induced class II transactivator. Proc Natl Acad Sci USA 2003; 100: 10405-10. [PubMed] [Google Scholar]
44. Weitzmann MN, Roggia C, Toraldo G, Weitzmann L, Pacifici R. Increasedproduction of IL-7 uncouples bone formation from bone resorption during estrogen deficiency. J Clin Invest 2002; 110: 1643-50. [PubMed] [Google Scholar]
45. Picón-Borregales D, Carrero PE, Gutiérrez-Peña LV, Vielma JR. Relación del estroncio con el metabolismo mineral óseo y la osteoporosis. Una revisión de la literatura. Avan Biomed 2017; 6: 133-43. [Google Scholar]
46. Vielma JR, Picón-Borregales D, Vergara MA, Carrero PE, Gutiérrez-Peña LV. El boro, un elemento benéfico que ayuda a prevenir la osteoporosis en el humano: Una revisión de literatura. Avan Biomed 2017; 6: 216-26. [Google Scholar]

How to cite this article: Vielma JR, Picon D, Gutiérrez LV, Lara ND. Pathophysiology of osteoporosis: genes, oxidative stress and immunopathogeny. A qualitative systematic review ***Avan Biomed*** 2018; 7: 100-11.

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.

Avances en Biomedicina
Publicación Oficial del Instituto de Inmunología Clínica
Mérida-Venezuela
Volumen 7(2), Agosto 2018, p 112-116
Copyright: © ULA 2018
Depósito Legal: PPI201102ME3935
ISSN: 2477-9369
PII: S2477-9369(18)07015-C

Perforación tubárica 5 años después de la colocación histeroscopica del dispositivo de oclusión tubárica transcervical

(Tubal perforation 5 years after hysteroscopic placement of transcervical tubal occlusion device)

Eduardo Reyna-Villasmil [1]✉, Duly Torres-Cepeda [1]

[1] Servicio de Ginecología y Obstetricia. Hospital Central "Dr. Urquinaona". Maracaibo, Estado Zulia.

Venezuela.

Recibido: 15 de Mayo de 2018.
Aceptado: 17 de Septiembre de 2018.
Publicado online: 18 de Noviembre de 2018.

[CASO CLÍNICO]
PII: S2477-9369(18)07015-C

Resumen (español)

La esterilización con dispositivo de oclusión tubárica transcervical es una opción mínimamente invasiva para lograr anticoncepción segura y confiable en un entorno ambulatorio. Algunas complicaciones de la colocación del dispositivo, como la perforación de las trompas de Falopio y la migración del dispositivo, pueden ser difíciles de diagnosticar y su apariencia radiológica suministrar escasos hallazgos, por lo que se necesita un alto grado de sospecha para detectarlos. En algunos casos, puede causar complicaciones graves, que necesita corrección quirúrgica, como adherencias, perforación uterina o tubárica, obstrucción / perforación intestinal o dolor pélvico persistente. La perforación tubárica por el dispositivo es la complicación más frecuente, por lo que la eliminación del dispositivo fuera de su sitio normal de colocación debe realizarse lo antes posible. Se presenta un caso de perforación tubárica por dispositivo de oclusión transcervical 5 años después de la colocación histeroscopica. La ecografía no fue concluyente para el diagnóstico. La laparoscopia confirmó la perforación de la trompa de Falopio derecha por el dispositivo, el cual se retiró fácilmente.

Palabras clave (español)

Perforación tubárica; Dispositivo de oclusión tubárica transcervical; Esterilización; Complicación; Laparoscopia.

Abstract (english)

Sterilization with a transcervical tubal occlusion device is a minimally invasive option to achieve safe and reliable contraception in an outpatient setting. Some complications of device placement, such as perforation of the fallopian tubes and migration of the device, can be difficult to diagnose and their radiological appearance provide few findings, so a high degree of suspicion is needed to detect them. In some cases, it can cause serious complications, requiring surgical correction, such as adhesions, uterine or tubal perforation, intestinal obstruction / perforation or persistent pelvic pain. Tubal perforation through the device is the most frequent complication, so the removal of the device outside its normal placement site should be done as soon as possible. We present a case of tubal perforation by transcervical occlusion device 5 years after hysteroscopic placement. The ultrasound was not conclusive for the diagnosis. Laparoscopy confirmed perforation of the right fallopian tube by the device, which was easily removed.

Keywords (english)

Tubal perforation; Transcervical tubal occlusion device; Sterilization; Complication; Laparoscopy

✉ **Autor de correspondencia:** Dr. Eduardo Reyna-Villasmil. Hospital Central "Dr. Urquinaona" Final Av. El Milagro. Maracaibo, Estado Zulia. Venezuela. Teléfono: 584162605233. E-mail: sippenbauch@gmail.com

Introducción

La esterilización permanente generalmente se considera un método anticonceptivo seguro y eficaz, el cual se ha convertido en una de las formas más común de anticoncepción (1). Durante la última década, varios dispositivos mecánicos, incluidos los dispositivos de oclusión tubárica transcervical (DOTT), se han convertido en un método cada vez más importante y popular para lograr la anticoncepción reversible o permanente. Además de la ventaja cosmética sobre la laparotomía o el abordaje laparoscópico, se informa que la eficacia es tan alta como 99.87% (2). El DOTT consiste en la colocación histeroscópica de una pequeña espiral en cada trompa de Falopio, que conduce a la oclusión de las trompas a través de una reacción inflamatoria del tejido (3).

La ventaja más importante es la capacidad de colocar los DOTT en un entorno ambulatorio, sin utilizar anestesia regional, general o incluso local. Sin la necesidad de ingreso hospitalario de este método no invasivo de esterilización, el paciente tiene un tiempo de recuperación corto. La inserción es rápida y bien tolerada, lo que hace posible que el paciente vuelva a sus actividades normales en 24 horas (3). No obstante, los eventos adversos más comunes citados incluyen perforación tubárica, colocación incorrecta y expulsión (2). Algunos informes de casos recientes también han descrito la migración abdominal con posterior lesión intestinal y obstrucción intestinal. Tanto la laparoscopia como la laparotomía se han usado previamente para corregir estas complicaciones poco frecuentes (3,4).

Se presenta un caso de perforación tubárica 5 años después de la colocación histeroscópica del dispositivo de oclusión tubárica transcervical

Caso clínico

Se trata de paciente de 41 años, IV gestas, IV para, quien asistió a la emergencia por presentar dolor en hipogastrio y fosa iliaca derecha de moderada intensidad, de tipo cólico y difuso, acompañado de náuseas, escalofríos y metrorragia. La paciente tenía antecedente de apendicetomía 10 años antes y colocación de DOTT hace 5 años sin complicaciones. Negaba antecedentes condiciones médicas de importancia o traumatismos.

Al examen físico se observó temperatura de 37,8ºC, presión arterial de 120 / 70 mm de Hg y frecuencia cardiaca de 81 latidos por minuto. La exploración abdominal demostró dolor abdominal difuso sin signos de defensa. Se encontró dolor a la palpación del cuello y anexos con la presencia de una escasa cantidad de flujo sanguinolento oscuro en la parte superior de la vagina a la especuloscopia. Los exámenes de laboratorio demostraron los siguientes valores cuenta blanca de 8.900 células/mL y hemoglobina de 10,5 gr/dL. Las pruebas de funcionalismo renal, hepático, electrolitos y coagulación estaban dentro de límites normales.

La ecografía pélvica demostró útero en anteversoflexion con ovarios normales, sin masas anexiales, signos de hidrosalpinx o liquido libre en cavidad. Se observó la presencia del DOTT en la trompa de Falopio izquierda en posición correcta pero en la trompa derecha no se visualizó el dispositivo en la unión útero-tubárica sino en el anexo ipsilateral, lo que podía sugerir que estaba en el istmo tubárico.

Debido a la clínica de la paciente y a los hallazgos ecográficos se decidió realizar laparoscopia por tres puertos de 5 milímetros (uno umbilical y 2 accesorios en cada uno de los cuadrantes) observando perforación distal de la trompa de Falopio derecha con salida de porción del DOTT a través de la pared, acompañado de sangrado activo en el sitio de la perforación. El dispositivo se encontraba fijo a la trompa en su porción más distal. Se procedió a retirarlo halándolo suavemente utilizando una pinza atraumática observando escaso sangrado. La evaluación visual del material retirado confirmó la presencia de alambre metálico plateado similar a un resorte estirado en forma significativa de 7,5 centímetros de longitud (figura 1). Dada la perforación de la trompa y el deseo de esterilización de la paciente se realizó salpingectomía bilateral. Después de la salpingectomía izquierda, se observó que el DOTT del lado izquierdo sobresalía a lo largo de la poción proximal de la trompa. El dispositivo se examinó observando su forma de resorte de aproximadamente 5 centímetros de longitud. Se procedió a realizar la adherensiolisis y a buscar algún otro fragmento en la cavidad abdominal.

La paciente no presentó complicaciones y fue dada de alta al quinto día después de la cirugía.

Discusión

Existen diferentes técnicas para la oclusión de trompas de Falopio, pero ninguna de estas técnicas ha demostrado ser superior al resto. La frecuencia y

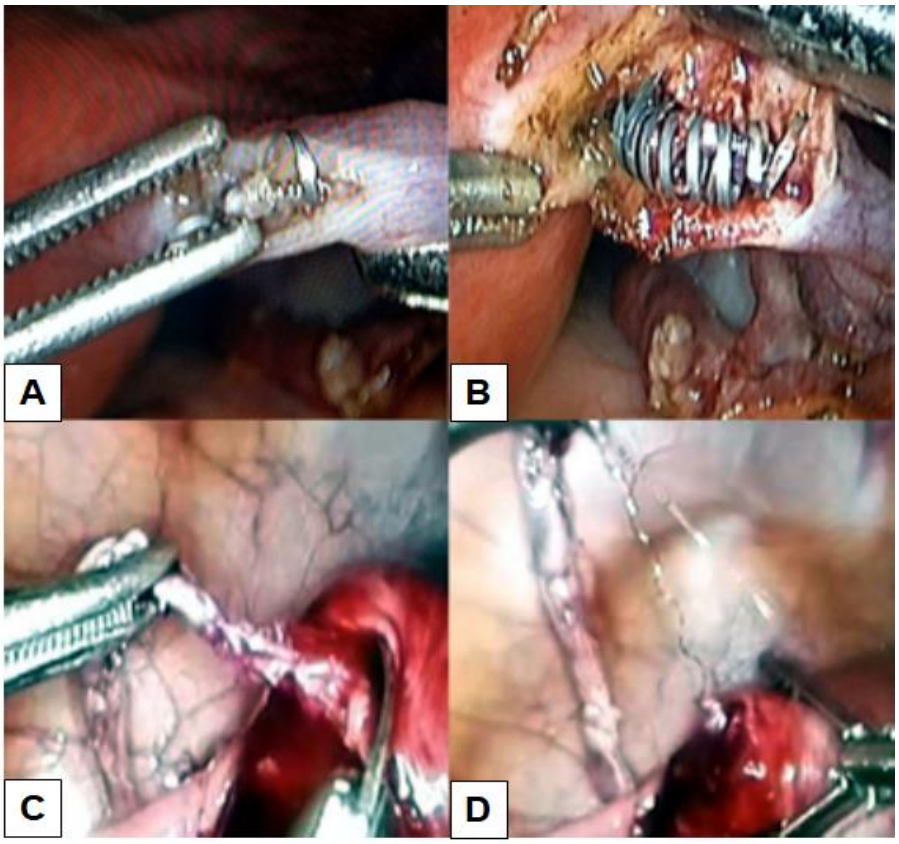


Figura 1. Imágenes intraoperatorias de la perforación tubárica del dispositivo de oclusión tubárica transcervical (DOTT). (**1A**) Perforación tubárica por el DOTT de la trompa de Falopio derecha. (**1B**) Salpingostomia donde se observa el DOTT dentro de

naturaleza de las complicaciones varían con las diferentes técnicas y enfoques utilizados. Las complicaciones mayores ocurren en el 1% de los casos y las menores en el 1 - 10% de los casos según los diferentes estudios (5).

El DOTT consiste en una bobina interna de fibras de tereftalato de polietileno y acero inoxidable y una bobina externa de nitinol (aleación de titanio y níquel). Este es guiado con un histeroscopio y colocado en la parte de la trompa de Falopio más cercana el útero, lo que resulta en fibrosis y oclusión completa del tubo en las siguientes 12 semanas (6). Mide 4 centímetros de largo y 1 - 2 milímetros de ancho después de su colocación. La colocación del dispositivo es satisfactoria cuando la espiral interna se encuentra en la trompa de Falopio. El posicionamiento variable está permitido dentro de un rango aceptable, pero se debe cumplir uno de los siguientes criterios: el extremo lateral más alejado de la espiral interna debe estas dentro de la trompa de Falopio y menos del 50% del interno la bobina está dentro de la cavidad uterina, o el extremo medial más lejano de la bobina interna se extiende a no más de 30 milímetros dentro de la trompa (2).

Desde la introducción del sistema de control de la natalidad permanente de DOTT, que fue aprobado para su uso en los Estados Unidos en 2002, la oclusión tubárica histeroscópica es ampliamente utilizada y aceptada entre pacientes y ginecólogos como método de esterilización. A pesar de estas especificaciones detalladas, se ha observado la migración del dispositivo con la consiguiente perforación así como otras complicaciones. La expulsión tubárica a la cavidad uterina es la complicación más común de la migración central, con tasas que van del 0,6% al 3%. En el otro extremo, una ubicación demasiado periférica del dispositivo en la trompa está asociado con un espectro de perforaciones uterinas y tubáricas, que conduce a la salida parcial o total del dispositivo en la cavidad peritoneal (2).

La migración del dispositivo a la cavidad abdominal es rara, con una incidencia reportada de 0.1% y las tasa de perforación tubárica y uterina varían entre 1% - 2%. Las posibles causas de perforación incluyen anomalías uterinas y tubáricas, mala visualización durante la colocación del dispositivo, colocación incorrecta del dispositivo, espasmo de las trompas. En este contexto, es probable que la

inserción forzada aumente el riesgo de perforación tubárica (4).

Existen informes de casos de complicaciones adversas que implican adherencias peritoneales e intestinales y raros casos de embarazos no deseados. Por lo tanto, la ausencia de síntomas no excluye un alto nivel de sospecha durante la evaluación del dispositivo con histerosalpingografía (7). Las adherencias peritoneales inducidas por el DOTT pueden conducir a la obstrucción del intestino delgado. Belotte y colaboradores (3) describieron un caso de perforación tubárica causada por DOTT que produjo obstrucción intestinal e inflamación del apéndice cecal. Esta paciente fue manejado con laparoscopia y el dispositivo fue removido sin dificultad. En otro caso reportado por Mantel y colaboradores (4) se diagnosticó obstrucción y perforación intestinal un mes después de la inserción del dispositivo. En la laparotomía, se descubrió estrangulación y perforación del íleon terminal, necesitando resección de la porción intestinal afectada.

La radiografía simple de abdomen es la prueba recomendada para garantizar la colocación bilateral de los DOTT. Sin embargo, se ha encontrado que la sensibilidad y especificidad de la detección de los DOTT fuera de posición es de solo 67% y 79% para los ginecólogos y 100% y 50% para los radiólogos, respectivamente (8). La ecografía se ha propuesto como una alternativa útil para evaluar la colocación (7). No obstante, si los DOTT se encuentran más allá de la unión útero-tubárica, su localización puede ser difícil. La tomografía computarizada también se ha utilizado para confirmar la presencia de los dispositivos dentro de la trompa de Falopio en aquellos casos en los que se sospecha perforación tubárica (9). Sin embargo, esta modalidad es costosa y aun no existen estudios con un número importante de pacientes. El hecho que la perforación tubárica no se detecte durante la histeroscopia en el período posterior a la colocación, demuestra la importancia de la necesidad de realizar histerosalpingografía de seguimiento; una preocupación que surgió inicialmente durante el uso de un precursor del dispositivo (2).

Aunque rara, la perforación tubárica por DOTT debe considerarse en pacientes con dolor abdominal con antecedentes de esterilización histeroscópica. La evaluación ecográfica puede ser poco útil en aquellas pacientes con dispositivo que se han desplazado de la trompa de Falopio. La laparoscopia es útil para realizar el diagnóstico y corregir esta complicación.

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener ningún conflicto.

Referencias

1. Braginsky L, George ST, Locher SR. Management of perforated essure with migration into small and large bowel mesentery. J Minim Invasive Gynecol. 2015; 22: 504-8. [PubMed] [Google Scholar]
2. Antoun L, Smith P, Gupta JK, Clark TJ. The feasibility, safety, and effectiveness of hysteroscopic sterilization compared with laparoscopic sterilization. Am J Obstet Gynecol. 2017; 217: 570.e1-570.e6. [PubMed] [Google Scholar]
3. Belotte J, Shavell VI, Awonuga AO, Diamond MP, Berman JM, Yancy AF. Small bowel obstruction subsequent to Essure microinsert sterilization: a case report. Fertil Steril. 2011; 96: e4-6. [PubMed] [Google Scholar]
4. Mantel HT, Wijma J, Stael AP. Small bowel obstruction and perforation after Essure sterilization: a case report. Contraception. 2013; 87: 121-3. [PubMed] [Google Scholar]
5. Lorente González J, Ríos Castillo JE, Pomares Toro E, Romero Nieto MI, Castelo-Branco C, Arjona Berral JE. Essure a novel option for the treatment of hydrosalpinx: a case series and literature review. Gynecol Endocrinol. 2016; 32: 166-70. [PubMed] [Google Scholar]
6. Thiel J, Rattray D, Cher DJ. Pre-hysterectomy assessment of immediate tubal occlusion with the third-generation ESSURE insert (ESS505). J Minim Invasive Gynecol. 2014; 21: 1055-60. [PubMed] [Google Scholar]
7. Arthuis CJ, Simon EG, Hébert T, Marret H. Intraoperative Factors that Predict the Successful Placement of Essure Microinserts. J Minim Invasive Gynecol. 2017; 24: 803-10. [PubMed] [Google Scholar]
8. la Chapelle CF, Veersema S, Brölmann HA, Jansen FW. Effectiveness and feasibility of hysteroscopic sterilization techniques: a systematic review and meta-analysis. Fertil Steril. 2015; 103: 1516-25.e1-3. [PubMed] [Google Scholar]
9. Lorente Ramos RM, Azpeitia Armán J, Aparicio Rodríguez-Miñón P, Salazar Arquero FJ, Albillos Merino JC. Radiological assessment of placement of the hysteroscopically inserted Essure permanent birth control device. Radiologia. 2015; 57: 193-200. [PubMed] [Google Scholar]

Como citar este artículo: Reyna-Villasmil E, Torres-Cepeda D. Perforación tubárica 5 años después de la colocación histeroscopica del dispositivo de oclusión tubárica transcervical. ***Avan Biomed*** 2018; 7: 112-6.

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.

Avances en Biomedicina
Publicación Oficial del Instituto de Inmunología Clínica
Mérida-Venezuela
Volumen 7(2), Agosto 2018, p 117-120
Copyright: © ULA 2018
Depósito Legal: PPI201102ME3935
ISSN: 2477-9369
PII: S2477-9369(18)07016-C

The use of radiotherapy in Hereditary Angioedema Type 1- C1 Inhibitor deficiency

(Uso de radioterapia en Angioedema hereditario por déficit de C1 inhibidor tipo I)

María del Pilar Lara de la Rosa[1]✉. Amparo Conde Alcañiz[1]. David Moreno Ramírez[2]. Ana Illescas Vacas[3]. Pedro Guardia Martínez[1]

[1] Clinical Management Unit of Allergology, University Hospital Virgen Macarena, Avenue Dr Fedriani 3,41009, Seville, Spain.

[2] Clinical Management Unit of Dermatology Medical-surgery and Venereology. University Hospital Virgen Macarena, Avenue Dr Fedriani 3,41009, Seville, Spain.

[3] Clinical Management Unit of Oncology Medicine, Radiotherapy and Radiophysics. University Hospital Virgen Macarena, Avenue Dr Fedriani 3,41009, Seville, Spain.

Recibido: 27 de Febrero de 2018.
Aceptado: 21 de Junio de 2018.
Publicado online: 13 de Julio de 2018.

[CASO CLÍNICO]
PII: S2477-9369(18)07016-C

Abstract (english)

We present a clinical case of a 72 year old man with Hereditary Angioedema Type 1. It´s a rare, potentially fatal disease, especially due to causing episodes of laryngeal angioedema. He has a past medical history of lip squamous-cell skin cancer, which is currently relapsing, with lateral margins of the surgical resection affected requiring treatment with local radiotherapy. He was referred to our Allergology Unit from the Dermatology and Radiotherapy Unit, because this procedure could trigger an angioedema attack. Few publications exist which associate C1-INH-HAE with malignant tumours that require aggressive treatments. We recommended a short term prophylaxis with Stanozolol, increasing the usual dose which is used for maintenance, instead of purified plasma concentrate of C1 esterase inhibitor, which is the preferred treatment in countries where it can be afforded, due to its significant cost and because the patient had enough time to take attenuated androgens for 5 days before the procedure according to the guides. We are describing the first case of treatment with facial radiotherapy in the presence of a potentially mortal illness, C1-INH-HAE Type I..

Keywords (english)

Hereditary Angioedema Type 1 due to C1 esterase inhibitor deficiency. Squamous cell lip Carcinoma. Radiotherapy.

Resumen (español)

Presentamos un caso clínico de un varón de 72 años con Angioedema hereditario por déficit de C1 inhibidor tipo I con antecedente personal de Carcinoma espinocelular de labio inferior intervenido en 2010 que cuatro años después recidiva sobre el lecho tumoral con márgenes laterales de la resección quirúrgica afectos precisando tratamiento adyuvante con radioterapia local. Este procedimiento podría desencadenar un ataque agudo. Se administraron un total de 20 sesiones de 55 Gy a 2.75 Gy/fracción, sobre cicatriz de labio inferior, usando como profilaxis preprocedimiento estanozolol, siendo bien toleradas sin presentar ataques de angioedema durante el tratamiento. Recomendamos profilaxis a corto plazo con estanozolol, aumentando la dosis habitual que el paciente realizaba de mantenimiento, en lugar de concentrado plasmático purificado de inhibidor de la C1 esterasa humano, a pesar de ser el tratamiento de elección para la profilaxis preprocedimiento en los países donde se encuentra disponible, debido a su elevado coste y porque el paciente tuvo tiempo suficiente para comenzar el aumento de dosis de andrógenos atenuados los 5 días previo al procedimiento de acuerdo con las guías. Describimos el primer caso de tratamiento con radioterapia facial en un paciente con Angioedema hereditario por déficit de C1 inhibidor, tratado eficazmente con andrógenos atenuados como profilaxis preprocedimiento evitando los

✉ **Autor de correspondencia:** María del Pilar Lara de la Rosa. Ph. D Clinical Management Unit of Allergology. University Hospital Virgen Macarena. Almensilla, 9. 41008, Seville, Spain. +34606966485. E-mail: pilar_lara_dlr@hotmail.com

costes sanitarios que conlleva el tratamiento de elección, siendo una buena opción terapéutica en estos pacientes cuando requieren procedimientos que pudieran desencadenar ataques agudos así como en aquellos países en los que no se encuentra disponible el tratamiento de elección.

Palabras clave (español)

Angioedema hereditario por déficit de C1 inhibidor tipo I. Carcinoma espinocelular de labio. Radioterapia.

Introduction

A clinical body considers Hereditary angioedema with C1-inhibitor deficiency (C1-INH-HAE) to be a rare, potentially fatal disease, especially due to causing episodes of laryngeal angioedema. Various phenotypes have been described; Type I and Type II. Type I is characterised as the quantitative drop in plasma levels of the C1 esterase inhibitor protein. With regards to Type II, the levels of the inhibitors of the C1 esterase inhibitor are normal, but there is a reduction in functional activity. Both are due to mutations in the SERPING1 gene, with more than 300 described in literature [1]. It´s prevalence is unknown, Roche's reference states a minimal prevalence of 1.09/100.00 inhabitants in Spain [2].

In many cases is underdiagnosedillness. Correct diagnosis of C1-INH-HAE enables us to establish an adequate treatment of the illness, with the objective to prevent death and reduce the morbidity rate.

The treatment is based on four pillars [1,3]:

1. Secondary prevention is based on eliminating possible precipitant attacks, such as infectious processes, microtraumatisms, psychological and emotional stress and avoiding medicines that increase the frequency and severity of the angioedema attacks (angiotensin converting enzyme inhibitors, estrogens and dipeptidyl peptidase inhibitors, gliptins).

2. Long term prophylaxis. There are 3 groups of medicines for treatment and maintenance:

Danazol and Stanozolol are the fundamental attenuated androgens that are used to treat C1-INH-HAE. They are more efficient than other androgens and have fewer side effects [4]. Their use is not indicated for children, pregnant women, women who have previously suffered from breast cancer, men with breast or prostate cancer, patients with nephrotic syndrome or those with significant alterations of hepatic function.

Antifibrinolytics available include aminocaproic acid and tranexamic acid, it's cyclical derivative. Their use can be reserved for those patients who have contra-indications or who don't tolerate the first line options.

The replacement treatment with plasma purified concentrate of C1 esterase inhibitor is indicated for patients uncontrolled with high doses of oral treatment, or those that present with side effects or have contraindications to use the previous options.

3. Short term prophylaxis, it´s used before a medical or surgical procedure to prevent triggering attacks of angioedema.

Amongst the different drugs available, there is the purified plasma concentrate of C1 esterase inhibitor, which is the preferred treatment in countries where it can be afforded, given its significant cost. The attenuated androgens can be used when the risk of intervention is considered low, there is enough time to take them for 5 days before the procedure and when the above treatment is not available. Antifibrinolytics and fresh frozen plasma is only recommended in cases where none of the above treatments are available.

4. The treatment of the acute attacks should be prompt. Currently there exists five specific drugs. Purified plasma concentrate of C1 human protease inhibitor and the recombinant C1 esterase inhibitor, are both administered intravenously. They act by replacing the deficient C1 inhibitor plasma protein. Icatibant and Ecallantide, are both administered subcutaneously. Lastly, fresh frozen plasma use is limited to when the above treatments are not available.

Of all the drug treatments, plasma purified concentrate of C1 inhibitor and Icatibant are authorised by the European Medication Agency for self-administration, prior to training.

Few publications exist which associate C1-INH-HAE with malignant tumours that require aggressive treatments. Upon reviewing the literature, we found only one case of a man with lung cancer metastasis [5], one with locally advanced rectal carcinoma [6] and in another, a woman with breast cancer [7] treated prophylactically with attenuated androgens (danazol), tolerating surgery, chemotherapy and radiotherapy well.

In the literature there is nothing describing the use of facial radiotherapy for patients with C1-INH-HAE Type I.

Case report

A 72 year old man was diagnosed some years ago with C1-INH-HAE Type I, he is well controlled with long term prophylaxis using attenuated androgens, Stanozolol 2mg/24 hours since 2008. He has a past medical history of lip squamous-cell skin cancer in 2010. He is currently relapsing, with lateral margins of the surgical resection affected requiring treatment with local radiotherapy.

He was referred to our Allergology Unit from the Dermatology and Radiotherapy Unit, because this procedure could trigger an angioedema attack.

Until the moment the patient gets better, carrying out a well controlled treatment and followed up with attenuated androgens, Stanozolol, being submitted to two previous surgical procedures in relation to the lip carcinoma, treated with short term prophylaxis with 1,000 units of the C1 inhibitor being well tolerated.

Before starting radiotherapy treatment, a full blood count, coagulation screen, general biochemistry including a hepatic profile, lipid and alpha-fetoprotein were all requested. A complement study revealed normal levels of C3 103mg/dl (range 82-170), C4 16mg/dl (range 12-36) and C1q 28mg/dl (range 10-25), with the C1 deficiency inhibitor 11mg/dl (range 21-39).

The local radiotherapy complete planned scheme, in the cervicofacial region, included four weeks of treatment with 20 sessions in total of electrons on the tumour bed had a margin of 1cm of 55Gy to 2.75Gy/fraction five days a week.

Due to the long procedure process and the potential triggering of an angioedema attack, we recommended a short term prophylaxis with Stanozolol, maintenance dose was tripled to 2mg every 8 hours. We followed the guidance of treating for 5 days before the start of the radiotherapy, throughout the whole cycle and continuing it for five days after finishing radiotherapy, which was well tolerated without presenting attacks of angioedema throughout procedure.

Discussion

In the written action plan was indicated the administration of Icatibant the cycle of radiotherapy or at home for an acute angioedema attack if required.

Once completed the procedure, the maintenance dose of Stanozolol was used, he was previously well controlled with 2mg every 24 hours.

Physical trauma is a characteristic precipitant and is recognized in patients with C1-INH-HAE. There is a high risk of development of laryngeal angioedema in all diagnostic procedures or therapies that involve to the upper respiratory tract. Angioedema attacks can also be caused by emotional stress or anxiety.

In our patient with C1-INH-HAE Type I, there are differents factors that influence the risk of suffering an acute attack, which include the manipulation to the cervicofacial level, the proximity of mucous membranes, the oncology base of the illness, the psychological stress associated with the procedure and the length of the process.

In the literature there is nothing describing the use of facial radiotherapy for patients with C1-INH-HAE.

Therefore, for this case, it was really important to carry out an efficient prophylaxis, to have a written action plan and a multidisciplinary collaboration.

We recommended a short term prophylaxis with Stanozolol, increasing the usual dose which is used for maintenance, instead of purified plasma concentrate of C1 esterase inhibitor, which is the preferred treatment in countries where it can be afforded, due to its significant cost and because the patient had enough time to take attenuated androgens for 5 days before the procedure according to the guides.

We are describing the first case of treatment with facial radiotherapy in the presence of a potentially mortal illness, C1-INH-HAE Type I.

The patient was able to complete the procedure without causing an angioedema attack.

The short term prophylaxis with attenuated androgens has reduced the costs.

Therefore it could be a therapeutic option for those patients like in our case, especially in those countries where the purified plasma concentrate of the human C1 esterase inhibitor is not available.

References

1. Cicardi M, Aberer W, Banerji A, Bas M, Bernstein JA, Bork K, Caballero T, Farkas H, Grumach A, Kaplan AP, Riedl MA, Triggiani M, Zanichelli A, Zuraw B; HAWK under the patronage of EAACI (European Academy of Allergy and Clinical Immunology).. Allergy. 2014; 69: 602-16. [PubMed] [Google Scholar]

2. Roche O, Blanch A, Caballero T, Sastre N, Callejo D, López-Trascasa M. Hereditary angioedema due to C1 inhibidor deficiency: patient registry and approach to the prevalence in Spain. Ann Allergy Asthma Immunol. 2005; 94: 498-503. [PubMed] [Google Scholar]
3. Caballero T, Baeza ML, Cabañas R, Campos A, Cimbollek S, Gómez-Traseira C, González-Quevedo T, Guilarte M, Jurado-Palomo J, Larco JI, López-Serrano MC, López-Trascasa M, Marcos C, Muñoz-Caro JM, Pedrosa M, Prior N, Rubio M, Sala-Cunill A; Spanish Study Group on Bradykinin-Induced Angioedema (SGBA). Consensus statement on the diagnosis, management, and treatment of angioedema mediated by bradykinin. Part II. Treatment, follow-up, and special situations. J Investig Allergol Clin Immunol. 2011; 21: 422-41. [PubMed] [Google Scholar]
4. Jurado-Palomo J, Muñoz-Caro JM, López-Serrano MC, Prior N, Cabañas R, Pedrosa M, Burgueño M, Caballero T. Management of Dental-Stomatologic Procedures in Patients With Hereditary Angio-Oedema due to C1 Inhibitor Deficiency (HAE-C1-INH). J Investig Allergol Clin Immunol 2013; 23: 1-6. [PubMed]
5. Kasamatsu Y, Nakayama I, Kobayashi T. A case of lung cancer with hereditary angioedema treated effectively by chemo-radiotherapy with C1 esterase inhibitor concentrate and danazol. Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi. 2004; 42: 435-9. [PubMed] [Google Scholar]
6. Tolu Barbara, Ponti Elisabetta, Lancia Andrea, et al. Chemo-radiation therapy for locally advanced rectal cancer in a patient affected by hereditary angioedema. A case report and a literature review. Acta Medica Mediterranea, 2014, 30: 1245.
7. Christie DR, Kirk JA, Clarke CL, Boyages J. Association of hereditary angioedema and hereditary breast cancer. Cancer Genet Cytogenet. 1997; 95: 159-62. [PubMed] [Google Scholar]

Como citar este artículo: Lara de la Rosa MP. Conde Alcañiz A. Moreno Ramírez D. Illescas Vaca A. Guardia Martínez P. The use of radiotherapy in Hereditary Angioedema Type 1- C1 Inhibitor deficiency. ***Avan Biomed*** 2018; 7: 117-20.

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.

Avances en Biomedicina
Publicación Oficial del Instituto de Inmunología Clínica
Mérida-Venezuela
Volumen 7(2), Agosto 2018, p 121-128
Copyright: © ULA 2018
Depósito Legal: PPI201102ME3935
ISSN: 2477-9369
PII: S2477-9369(18)07017-C

Cardiopatía Congénita Compleja en Gestante: Doble Tracto de Salida del Ventrículo Derecho

(Complex Congenital Heart Disease in Pregnant: Double Outlet Right Ventricle)

José Manuel Molina Sánchez [1]✉, Luz Salazar [2].

[1] Escuela de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad de los Andes, Mérida Venezuela. [2] Especialista adjunto del servicio de Obstetricia y Ginecología IAHULA. Docente de la unidad académica de Obstetricia y ginecología, Facultad de medicina, Universidad de Los Andes, Mérida, Venezuela.

Recibido: 24 de Enero de 2018.
Aceptado: 01 de Junio de 2018.
Publicado online: 07 de Junio de 2018.

[CASO CLÍNICO]
PII: S2477-9369(18)07017-C

Resumen (español)

Durante el embarazo, la mujer se somete a una gran cantidad de cambios fisiológicos que adaptan su cuerpo para el crecimiento y desarrollo del producto de la gestación. Los cambios cardiovasculares, en muchos aspectos, son los más radicales que sufre la madre. Si aunado a esto la gestante padece una cardiopatía congénita, el escenario puede hacerse más tórrido. Una cardiopatía poco común pero importante por sus consecuencias hemodinámicas es el Doble Tracto de Salida del Ventrículo Derecho, patología donde tanto la arteria pulmonar como la aorta emergen del ventrículo derecho, además suele coexistir con otras alteraciones como estenosis pulmonar y CIV. En el presente caso se estudia una gestante de 21 años de edad conocida por cursar con Dx: Doble Tracto De Salida de Ventrículo Derecho con fisiología de Fallot, su caso es manejado y se llega a la finalización del embarazo sin eventualidades. Sin embargo, surge la necesidad de abordar la literatura para establecer como debe ser el manejo adecuado de cualquier cardiópata embarazada, corregir errores y actualizar a la comunidad médica en general sobre la actitud frente a casos similares.

Palabras clave (español)

Embarazo, cardiopatía congénita, Doble Tracto de Salida de Ventrículo Derecho.

Abstract (english)

During pregnancy, women undergo several physiological changes that allow her body to adapt to the growth and development of the product of conception. The cardiovascular changes are, in many respects, the most radical ones suffered by the mother, and If the pregnant woman also has a congenital heart disease, the scenario can become more complex. The double outlet right ventricle is considered a rare but important cardiopathy due to its hemodynamic consequences, where both the pulmonary artery and the aorta are born from the right ventricle. It usually coexists in turn with other alterations such as pulmonary stenosis and VSD. In the present case, a 21-year-old pregnant woman, first gestation, who is known for having the previously mentioned cardiopathy, is managed, her case is handled and the end of pregnancy is reached without complications. However, there is a need to address the literature to establish the proper management Of any case involving pregnant women suffering from a heart disease, correct errors and update the medical community in general on the right conduct towards similar scenarios.

✉ **Autor de correspondencia:** José Manuel Molina Sánchez. Av. Las Américas. Residencias Río Arriba. Edificio 7. Piso 3. Apt 7*33, Mérida 5101, Venezuela. Telf. +58 424-7128749 E-mail: : jmanuelmolinas@gmail.com

Keywords (english) *Pregnant, congenital heart disease, double outlet right ventricle.*

Introducción

El embarazo representa un estado en el que virtualmente todos los sistemas orgánicos se adaptan para facilitar el desarrollo del feto, brindándole un medio saludable, sin que por ello se comprometa la salud materna (1). Existen casos donde la gestante padece alguna patología que puede alterar el curso del embarazo o incluso afectar su propia integridad. Las mujeres que padecen defectos congénitos tienen más riesgo de enfrentar eventos adversos, obstétricos y no obstétricos, lo que se relaciona con varios factores, como la capacidad funcional y su lesión estructural de base (2).

Las modificaciones del sistema cardiovascular durante el embarazo se han considerado el mejor ejemplo de los cambios producidos por la gestación en los sistemas orgánicos maternos. Los cambios en la función cardiovascular son fisiológicos, pero pueden parecer patológicos, cuando lo realmente anormal seria la ausencia de estas adaptaciones (1).

Dentro de dichas modificaciones destaca la caída de las resistencias vasculares (periféricas y pulmonares). Esta misma resulta en retención e incremento del volumen sanguíneo. Al aumentar el volumen plasmático se incrementa el gasto cardiaco, el volumen latido, el volumen sistólico y la frecuencia cardiaca. Así mismo, sobrecarga al ventrículo izquierdo, lo que generará cambios conformacionales con fines adaptativos. Otra modificación, es el aumento de las resistencias vasculares que predispone a hipertensión relacionada con el embarazo o empeora una hipertensión preexistente. Hay otros factores como pérdida de sangre, dolor, maniobras de Valsalva, vasodilatación periférica y trastornos del ritmo. Con estos cambios cardiovasculares es entendible que una paciente con cardiopatía congénita pueda descompensar su estado basal durante el embarazo, el parto o en el posparto (2).

Aunque la mayoría de las mujeres con cardiopatías congénitas tendrán embarazos exitosos, las restantes no contarán con la adaptación suficiente para soportar los cambios hemodinámicos que aparecen en esa etapa (2).

El Doble Tracto de Salida del Ventrículo Derecho (DTSVD) es una cardiopatía congénita caracterizada por una conexión ventrículo-arterial donde ambas grandes arterias (pulmonar y aorta) emergen en un 50% o más del ventrículo derecho. Epidemiológicamente representa menos del 1% de todos los defectos congénito del corazón. Su incidencia es de aproximadamente 0.06 casos por 1,000 nacidos vivos. Se desconoce predilección racial o de género, y no se ha identificado ningún defecto genético asociado (3).

El DTSVD se incluye dentro del espectro morfológico de defectos conotruncales. Este tipo de cardiopatías resultan de la formación y tabicación anormal de los tractos de salida y de los grandes vasos del corazón. Representa entre el 20-30% de las cardiopatías congénitas y es la principal causa de cardiopatía cianótica en el 1° año de vida (4).

En una mujer embarazada con DTSVD se debe valorar el riesgo cardiovascular y tipificar el grado de la cardiopatía, así mismo si dicha patología ya fue quirúrgicamente reparada, se valora el tipo de intervención que se realizó. Existe también el riesgo de daño al feto por la cianosis persistente y la terapéutica farmacológica a la que puede estar expuesta la paciente. Sin embargo, se han reportado embarazos exitosos bajo supervisión médica cuidadosa en mujeres con diversas formas de ventrículo único, con o sin cirugía correctiva (5).

Se trae a estudio una primigesta conocida por padecer una cardiopatía congénita compleja: Doble Tracto de Salida del Ventrículo Derecho, se pretende abordar la terapéutica y evolución del mismo, así como comparar y reseñar el modo más adecuado para la canalización de pacientes cardiópatas en general.

Caso clínico

Se trata de paciente femenina de 21 años de edad conocida por el servicio de Cardiología pediátrica desde el año 2012 y tratada por:

1. Cardiopatía Cianógena: Doble tracto de salida del Ventrículo derecho con fisiología de Fallot.
2. Situs ambiguo.
3. Dextrocardia.
4. Aurícula única.
5. Canal AV completo.

Acude al servicio de obstetricia y ginecología presentando USG de las 16 semanas + 2 días; siendo este su primer embarazo, es remitida al servicio de alto riesgo obstétrico. En vista de antecedentes se interconsulta a Nefrología y Cardiología. Se monitoriza el embarazo con normalidad.

En junio del 2017 es valorada por el servicio de Cardiología, se realiza ecocardiograma fetal que evidencia: CIA, Osteum Secundum y cavidad derecha dilatada. Recomiendan esterilización quirúrgica para evitar futuros riesgos materno-fetales en embarazos sucesivos y valoración semanal por Obstetricia y Ginecología.

Posteriormente es valorada por servicio de perinatología quienes reportan:

1. Embarazo de 33 semanas + 4 días por biometría fetal.
2. Crecimiento fetal entre percentiles 10-50.
3. Perfil biofísico 8/8.
4. Doppler materno fetal adecuado a edad gestacional.

Se discute caso con especialistas quienes deciden internar a la paciente al momento de cumplir 34 semanas para monitorización. En valoración por Servicio de Cardiología quienes acotan que se trata de una cardiopatía de hipoflujo, por lo cual la paciente no presenta Síndrome de Eisenmenger. La paciente no recibía ninguna medicación.

Días más tarde es evaluada en emergencia obstétrica por presentar contracciones uterinas dolorosas; se ingresa con los diagnósticos:

1. Paciente de 21 años. I Gesta.
2. Embarazo de cronología imprecisa por fecha de última menstruación.
3. Embarazo de 34 semanas por USG (15sem + 3 días).
4. Embarazo clínicamente de pretérmino.
5. Amenaza de parto de pretérmino.
6. ARO: Sx de Eisenmenger.

Antecedentes:

• Familiares: Niega DM, HTA, Ca, asma, alergias y convulsiones.

• Personales: Cardiopatía congénita compleja diagnosticada a los 12 años: Dextrocarida, aurícula única, canal AV completo, doble tracto de salida, estenosis pulmonar. Endocarditis a los 17 años, ameritando hospitalización y valoración conjunta con Nefrología. Niega asma, HTA, alergias y DM.

• Quirúrgicos: Niega.

• Hábitos psico-biológicos: Cafeínicos: 1 taza/día.

• Antecedentes gineco obstétricos: Menarquia 17 años. Ciclos menstruales 30/5, eumenorréica. Sexarquia 16 años. Número de parejas sexuales: 4. Métodos anticonceptivos: Preservativos. Última citología: 2017, desconoce resultado. FUM: 15/11/16. Grupo sanguíneo: O Rh (+).

Examen físico Ingreso a la Emergencia obstétrica:

Tensión arterial: 100/60 mmHg. Frecuencia cardiaca: 92 Lxm. $SatO_2$: 88%. Paciente en buenas condiciones generales, hidratada, afebril, eupénica, ligera coloración cianótica en región peribucal y periférica. Cavidad oral húmeda, cuello móvil, no doloroso, sin adenopatías. Torax simétrico, normoexpansible, murmullo vesicular audible, rudo, sin agregados. Dextrocardia, latido ventricular derecho sostenido, no frote, frémito palpable en 3er eid en linea paraesternal derecha, ruidos cardíacos rítmicos, con soplo sistólico eyectivo grado IV / IV, r2 único, no r3 ni r4, pulsos periféricos de amplitud normal. Mamas simétricas. Abdomen globoso a expensas de útero grávido ocupado por feto único, situación longitudinal, dorso izquierdo, presentación cefálica. Altura uterina: 27 cm. Movimientos fetales: (+). Frecuencia cardiaca fetal: 132 lxm. Dinámica uterina: 3/10''/20''.

Al espéculo: vagina de trayecto libre, Tarnier y Bonaire (-). Al tacto: vagina normotérmica, normotónica; cuello intermedio, borrado en un 75%, dilatado 3 cm, membranas ovulares íntegras; calotas blandas, presentación cefálica, I plano. Pelvis: promontorio no accesible, sacro excavado, ángulo subpúbico amplio, espinas ciáticas no tactables. Extremidades: superiores, acropáquia. Cianosis en falanges distales. Extremidades inferiores, simétricas, eutróficas sin edema. Neurológico, activa, vigíl.

Paciente que acude por presentar contracciones uterinas dolorosas, tos productiva con expectoración hialina de 1 semana de evolución tratada con Ambroxol® por 7 días. Es valorada y en vista de examen físico se indica ingreso para útero inhibición con sulfato de magnesio, valoración con Nefrología, Medicina Interna y Cardiología. Maduración pulmonar cumplida.

Evolución intrahospitalaria:

Luego de su ingreso y en vista de no ceder contracciones uterinas, es preparada para quirófano, por amenaza de parto de pretérmino no corregida. Es llevada a mesa operatoria donde bajo anestesia raquídea se realiza cesárea segmentaria más esterilización quirúrgica. Se obtiene RN vivo, cefálico, femenino, peso 2180 gr, talla 42 cm. APGAR 8/9 pts, CAPURRO 35 semanas, líquido amniótico claro con escasos grumos. Se localiza, identifica, ligan, cortan y queman ambas trompas de Falopio con técnica de Pomeroy y seda 1. Sangrado 250 cc, hemostasia buena y diuresis de 600 cc.

Diagnósticos:

1. Puerperio y pop inmediato de cesárea segmentaria + esterilización quirúrgica.
2. Síndrome de Eisenmenger.

Es llevada a la unidad de cuidados intensivos donde permanece 24 horas en condiciones clínicas y hemodinámicas estables, se asocia diagnóstico de traqueobronquitis adquirida en la comunidad y se cultiva esputo, en vista de adecuadas condiciones se traslada a la sala de recuperación de la emergencia obstétrica. Tres días después, en vista de corroborar obstrucción subvalvular y valvular pulmonar se asocia propanolol, 20 mg vo cada 12 horas para manejo de patología cardiaca. Permanece en recuperación de emergencia obstétrica por cuatro días y es trasladada a hospitalización.

Se mantiene en vigilancia por Obstetricia, Cardiología y Neumonología, este último asocia Ampicilina + sulbactam 750 mg cada 12 horas para manejo de traqueobronquitis. En vista de recuperación y tras los servicios de Cardiología y Neumonología plantear alta con controles sucesivos para cardiología, se decide el alta médica por servicio de Obstetricia.

Diagnósticos de egreso:

1. Puerperio y POP tardío de cesárea segmentaria + esterilización quirúrgica.
2. Cardiopatía Cianógena: Doble Tracto de Salida del Ventrículo Derecho con fisiología de Fallot.
3. Situs ambiguo.
4. Dextrocardia.
5. Aurícula única.
6. Canal AV completo.
7. Clase funcional II/IV NYHA.
8. IRA: Traqueobronquitis adquirida en la comunidad. Resuelta.

Discusión

El DTSVD es una cardiopatía congénita donde ambas grandes arterias emergen del ventrículo derecho, va acompañada de una comunicación interventricular (CIV) que permite el paso de sangre desde el ventrículo izquierdo al derecho para luego ser eyectada hacia la aorta y la arteria pulmonar. Representa menos del 1% de todos los defectos congénitos del corazón. Su incidencia es de aproximadamente 0.06 casos por 1000 nacidos vivos. No se conoce la predilección racial o de género, y no se ha identificado ningún defecto genético asociado (3).

La estenosis pulmonar (EP) es la lesión más común asociada a esta patología en aproximadamente el 50% de los pacientes, puede ser valvar o subvalvar. Defectos septales auriculares como osteum secundum se ven en el 25% de todos los tipos, mientras que los defectos primum son vistos en el 8% de los pacientes con DTSVD con defectos tipo canal AV (3). Muchas de las lesiones cardíacas asociadas en corazones con DTSVD pueden estar presentes debido a la misma secuencia dismorfológica o como consecuencia de esa secuencia. Más importante, las características hemodinámicas a menudo están influenciadas por las malformaciones asociadas (6).

La posición de la CIV y la presencia o ausencia de EP influyen sobre las alteraciones hemodinámicas y constituyen la base para dividir el defecto en los siguientes tipos:

a) CIV subaórtica: La CIV más cercana a la válvula aórtica que a la válvula pulmonar y está situada a la derecha del tabique del cono. Es el tipo más habitual y aparece en el 55-70% de los casos. B) Tipo Fallot: alrededor del 50% de los pacientes con CIV subaórtica, existe una obstrucción del tracto de salida del ventrículo derecho (TSVD). La causa más frecuente de la obstrucción del TSVD es una estenosis infundibular. c) CIV subpulmonar (anomalía de Taussig-Bing): La CIV está más próxima a la válvula pulmonar que a la aórtica, y habitualmente se encuentra por encima de la cresta supraventricular y a la izquierda del tabique del cono. Representa del 10- al 30% de los casos. d) CIV doblemente relacionada: La CIV está estrechamente relacionada con ambas válvulas semilunares y suele estar por encima de la cresta supraventricular (<5% de los casos). e) CIV no relacionada (o remota): CIV alejada de las válvulas semilunares (cerca del 10% de los casos) (7).

La ubicación de las grandes arterias y la interrelación de las mismas se puede agrupar en tres categorías: 1) Aorta posterior y hacia la derecha a la arteria Pulmonar (AP); 2) Aorta anterior, pulmonar posterior (con la aorta más comúnmente a la derecha de la AP principal); y 3) Orientada lado a lado (con la aorta más comúnmente a la derecha de la AP). La aorta derecha y posterior de la AP es común en DTSVD con concordancia AV, en la que el defecto del septum ventricular (VSD) es subaórtico, subpulmonar o doblemente comprometido. Un número significativo de los casos de DTSVD con CIV subpulmonar tienen verdaderamente a las grandes arterias lado a lado que ascienden paralelas entre sí en lugar de girar en espiral una alrededor de la otra. En el DTSVD con CIV no comprometida es más probable que tenga la aorta anterior, ya sea directamente o ligeramente a la derecha. A pesar de la utilidad de estas generalizaciones, sigue siendo cierto que cualquier tipo de VSD puede ocurrir con cualquier disposición de las grandes arterias y cualquier tipo de cono subarterial (6).

El grado de estenosis pulmonar define en gran parte el cuadro clínico que presentará el paciente.

Tanto en la CIV subaórtica como en la doblemente relacionada y la no relacionada puede existir estenosis pulmonar. Si esta obstrucción es importante, los pulmones recibirán menos flujo de sangre que lo normal. Pero si la estenosis es leve o no está presente, existirá hiperflujo pulmonar (8).

En niños, es frecuente observar retraso del crecimiento y cianosis intensa, con o sin acropaquia. Taquipnea y otros signos de ICC. Se observa hiperactividad precordial, segundo ruido fuerte y soplo de tipo CIV (holosistólico o protosistólico). Se puede auscultar un retumbo diastólico apical (7). El soplo holosistólico y/o sistólico de eyección se debe a la obstrucción del tracto de salida. La intensidad del soplo varía inversamente con el grado de obstrucción. Si hay estenosis de la válvula pulmonar, un clic de eyección pulmonar puede ser escuchado. Puede haber un retumbo diastólico medio con un aumento significativo del flujo sanguíneo pulmonar (6).

La mayoría de los pacientes con DTSVD se vuelven sintomáticos en los primeros días o semanas de vida, aunque los pacientes con fisiología particularmente equilibrada pueden, aunque con poca frecuencia, pasar desapercibidos por algún tiempo (6).

El diagnóstico del DTSVD incluye un amplio espectro de patologías y se asocia con una variedad de otras malformaciones cardíacas. Una comprensión de los hallazgos comunes en pacientes con esta malformación es un prerrequisito importante para la atención preoperatoria y postoperatoria apropiada (6).

El ecocardiograma es el principal método para realizar un adecuado diagnóstico, y suele ser suficiente para definir la anatomía, la relación de las grandes arterias con el ventrículo derecho y entre sí, la localización de la CIV y la presencia de estenosis pulmonar y ductus arterioso. El cateterismo cardíaco es una herramienta útil cuando existen dudas respecto de la anatomía intracardíaca. También permite medir presión y saturación de oxígeno en las distintas cavidades, lo que aporta valiosa Información sobre el comportamiento de la patología (8).

Cada tipo de presentación clínica requerirá un tratamiento específico, tanto desde el punto de vista clínico como quirúrgico (8). Existe una gran variedad de estrategias y técnicas para resolver esta patología, pero no son pertinentes en este caso.

El manejo multidisciplinario, comienza previo a la concepción, valorando la capacidad funcional y el balance riesgo beneficio de la madre para poder enfrentar su embarazo sufriendo las menores complicaciones posibles.

Dados los tipos de cardiopatías congénitas, debe dictaminarse la seguridad de un embarazo con base en escalas de riesgo. Una vez que se haya examinado con prudencia la posibilidad de un embarazo en pacientes con cardiopatías congénitas se formulará un plan de seguimiento y tratamiento. En caso contrario se decidirá acerca de un método de anticoncepción. En las mujeres con riesgo intermedio se optará por anticonceptivos de contenido progesterónico, porque los duales (con estrógenos) tienen mayor riesgo tromboembólico. En las pacientes con riesgo intermedio o alto deberá optarse por un método de anticoncepción definitivo (2).

Posterior al examen físico, es importante realizar un estudio electrocardiográfico inicial, así se pueden descartar cambios conformacionales. El ecocardiograma muestra sobrecarga de volumen, dilatación de cavidades o un corazón hiperdinámico. La obtención del gasto cardiaco, el volumen minuto, la fracción de eyección, el diámetro de la raíz aórtica y los gradientes transvalvulares son algunos de los cálculos a realizar, que dictaminarán en gran medida el pronóstico de la paciente (2).

LA NYHA ha estandarizado criterios para la valoración de las insuficiencias cardiacas. Dichas tablas agrupan características como el estado funcional del paciente y lesiones estructurales del corazón (ver tabla 1) (10). El índice de riesgo CARPREG es el más utilizado. Está compuesto por cuatro datos y a cada uno se le da un punto. Al final, el riesgo se estratifica en cero, uno y más de un punto (ver tabla 2) (11).

El índice ZAHARA, surge de una modificación del CARPEREG, este último clasifica el riesgo de las mujeres embarazadas según la existencia de cardiopatía o reparación de la misma. La ventaja del índice ZAHARA es que incluyen las cardiopatías que contraindican el embarazo.

La evaluación del riesgo obstétrico se debe comenzar desde los antecedentes, pensar en que una mujer embarazada con cardiopatía congénita tendrá un hijo con el mismo padecimiento sería remontar a sólo 3 a 5% de las posibilidades en las que hay una verdadera causa genética. La cardiopatía congénita en la embarazada incrementa el riesgo de complicaciones obstétricas, como hipertensión inducida por el embarazo, preeclampsia, hemorragia posparto y tromboembolismo venoso. Estos eventos generarán daño directo al producto, con incremento de las tasas de abortos u óbitos. La complicación neonatal más común es la prematuridad, seguida del bajo peso al nacer, dificultad respiratoria, hemorragia intraventricular y muerte (2).

La frecuencia de la evaluación durante el embarazo depende del riesgo cardiaco, especialmente cuando durante el seguimiento se manifiestan datos

Tabla 1. Valoración funcional insuficiencia cardiaca NYHA (10).

Clase funcional			Mortalidad
I	Asintomática	No limitación a la actividad física.	0.1%
II	Disnea a grandes esfuerzos	Actividad diaria puede producir palpitaciones, disnea, angina.	0.5%
III	Disnea de mínimo esfuerzo	Normalidad tan solo en reposo, imposibilidad para realizar actividades físicas menores.	5.5%
IV	Disnea en reposo	Insuficiencia cardiaca o angina de reposo.	6%

de insuficiencia cardiaca, cianosis o disfunción valvular progresiva. Al principio del embarazo, se recomiendan las consultas prenatales cada dos semanas y si la paciente se mantiene estable podrá ampliarse el margen entre una y otra (2).

La decisión de como finalizar el embarazo se tomará tanto al principio del mismo como durante su evolución y según el riesgo de la embarazada. Podría entonces detenerse la gestación o continuar con la misma, en este caso, se debe decidir la obtención del producto por parto simple o cesárea. En caso de detener el embarazo, se discutirá con la madre acerca de las complicaciones que le generará la gestación. Si la mujer está asintomática y en buenas condiciones, el parto podrá ser espontáneo; por el contrario, en las cardiopatías complejas con insuficiencia cardiaca, dilatación aórtica y síndrome de Eisenmenger, el manejo partirá de un programa multidisciplinario y la decisión del modo de nacimiento la tomarán los obstetras y cardiólogos (2).

Tabla 2. Índice de riesgo CARPREG (11).

Criterio	Ejemplo	Puntos
Eventos cardiacos previos.	Insuficiencia cardiaca, ataque isquémico transitorio, evento vascular cerebral antes del embarazo, arritmias (taquiarritmias sintomáticas sostenidas o bradiarritmias que requieran tratamiento)	1
NYHA III/IV o cianosis.		1
Obstrucción valvular o del tracto de salida.	Área valvular <1.5 cm2, área valvular mitral <2 cm2, o gradiente pico +30 mmHg del tracto de salida del ventrículo derecho.	1
Disfunción miocárdica.	FEVI <40%, cardiomiopatía restrictiva o cardiomiopatía hipertrófica.	1

Compuesto por cuatro datos clínicos a cada uno se le asigna un punto. Al final, el riesgo se estratifica en cero, uno y más de un punto que corresponden a 5, 27 y 75%, respectivamente. FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo.

Está descrito que la mayoría de las mujeres con cardiopatías congénitas tolerará el trabajo de parto. El parto vaginal se asocia con menos complicaciones que la cesárea en vista de las fluctuaciones de volumen sanguíneo y el riesgo embolismo e infección de esta última. Sin embargo, el parto vaginal pude ser peligroso cuando hay riesgo de ruptura aórtica. En el caso en cuestión se decide abordaje quirúrgico por diferentes motivos:

1. Amenaza de parto de pre término no corregido, con 34 semanas de gestación.
2. Sintomatología florida de la paciente: cianosis central con saturación de oxígeno menor a 90%.
3. Abordaje incorrecto del cuadro clínico, durante todo el control del embarazo, la paciente en el servicio de obstetricia y ginecología fue tratada como un Sx. de Eisenmenger, por tal motivo se planteaba finalización del embarazo por medio de cesárea segmentaria.
4. Planteamiento de esterilización quirúrgica por las características de su patología y por aceptación de la misma paciente.

Una vez se haya concluido el embarazo de una paciente cardiópata debe mantenerse su monitorización, pues en esta etapa ocurre autotransfusión sanguínea que ejercerá efectos hemodinámicos nocivos, predisponiendo a insuficiencia cardiaca. Las mujeres con riesgo más alto de complicación deberán monitorearse por más tiempo (9). Esto explica el ingreso de la paciente a UCI.

A continuación, se plantean dos escenarios inherentes al caso clínico, uno donde existe una cardiopatía cianótica sin hipertensión pulmonar y otra donde se trata de un corazón univentricular. La apreciación obstétrica es que puede desarrollarse un embarazo sin complicaciones mayores para la madre, pero no de igual manera para el feto, viéndose afectado por la cianosis persistente de la gestante, en tal sentido:

Cardiopatías cianóticas no corregidas sin síndrome de Eisenmenger: El riesgo materno por cianosis difiere en gravedad según haya hipertensión pulmonar concomitante o no. En pacientes sin

hipertensión pulmonar, la mortalidad durante la gestación se considera alrededor del 5% (Estudio de 96 embarazos en 44 mujeres con cardiopatías congénitas cianóticas no reparadas sin síndrome de Eisenmenger) El porcentaje de complicaciones cardiovasculares fue del 32% con una muerte materna (9).

El pronóstico fetal es malo en cualquier situación con cianosis materna, y tanto la prematuridad como el aborto espontáneo son frecuentes. En ese mismo estudio, los niños nacidos vivos fueron sólo el 43%. La saturación arterial previa al embarazo inferior al 85% tuvo relación con mayor tasa de complicaciones fetales. Se ha propuesto que el reposo y la administración de O_2 pueden mejorar el pronóstico fetal (9).

Corazón univentricular: En general, el riesgo de las pacientes con fisiología univentricular paliados con shunt (doble salida ventricular, atresia tricuspídea e isomerismo atrial) es alto, pero depende de los factores de riesgo que presenten; en presencia de HAP, el riesgo es prohibitivo. Se ha comunicado algunos embarazos exitosos en estas pacientes (9).

Se aborda el escenario de una hipertensión pulmonar establecida por dos razones, la primera tiene que ver con que es la complicación más temida y una consecuencia inminente cuando patologías con cortocircuito de izquierda a derecha no son tratadas oportunamente. La otra razón es por el inadecuado abordaje que se dio al caso en estudio, pues siempre fue manejado como Sx. de Eisenmenger, siendo este diagnóstico descartado por el servicio de cardiología.

Hipertensión pulmonar, síndrome de Eisenmenger: La incapacidad para disminuir las resistencias vasculares pulmonares y contrarrestar así la sobrecarga de volumen lleva a la gestante con hipertensión arterial pulmonar (HAP) al mayor riesgo de mortalidad asociado a la gestación. En este síndrome, la caída de las resistencias periféricas aumenta el cortocircuito derecha izquierda, lo que empeora la cianosis. El riesgo de tromboembolia y de sangrado también contribuye a la elevada mortalidad, y la mayoría de las muertes se producen en la primera semana posparto (9).

Es de suma importancia comprender que el abordaje en una gestante con cardiopatía congénita comienza previo a que la misma quede embarazada, es necesario que se oriente a las mujeres cardiópatas sobre su patología y las opciones que tienen, o no, al momento de concebir.

Una de las limitaciones que se encontró en la presente investigación fue la falta de engranaje entre los servicios tratantes. El diagnóstico diferencial de las patologías cardiacas es de vital importancia a la hora del manejo de una gestante. En este caso, aunque la cardiopatía de la paciente siempre fue catalogada como un DTSVD, fue tratado como Sx de Eisenmenger, síndrome que la paciente en estudio nunca cursó.

La estratificación de la cardiopatía por medio de las herramientas internacionales como el índice CARPREG y ZAHARA son vitales en el manejo y estadificación funcional de la paciente embarazada que cursa con una cardiopatía congénita, el abordaje farmacológico o no farmacológico, el apego al tratamiento y el bienestar materno fetal general va de la mano con las recomendaciones que indican estas herramientas.

El apoyo multidiciplinario es la mejor manera de manejar un caso como el que se aborda. Se amerita del apoyo de los servicios de Cardiología, alto riesgo obstétrico y Perinatología. Los antecedentes patológicos son pistas de posibles complicaciones y ayudara para canalizar e interconsultar oportunamente. Así mismo el obstetra y el cardiólogo deben exigir controles prenatales más sucesivos que en una gestante no cardiópata y ajustar el tratamiento necesario a medida que el embarazo progresa.

Es importante resaltar que incluso bajo las condiciones en las cuales fue tratada la paciente en estudio, los riesgos perinatales y la falta de congruencia en el manejo multidisciplinario. La obtención de una RN, incluso de pre termino, pero en condiciones clínicas favorables es un acontecimiento destacable. Se sugiere seguimiento extrauterino del producto.

Conflictos de interés

Los autores de este artículo declaran no tener ningún conflicto de interés.

Referencias

1. Usandizaga J, de la Fuente P. Obstetricia y Ginecología. 4ta ed. Madrid: Marban; 2010.
2. Garnica-Camacho CE. Cardiopatía congénita en la mujer embarazada: abordaje del médico internista. Med Int Méx. 2016; 32: 436-45. [Google Scholar]
3. Allen HD, Driscoll DJ, Shaddy RE, Feltes TF. Moss and Adams. Heart Disease in Infants, Children, and Adolescents, Including the Fetus and Young Adult. 8th ed. Philadelphia, PA. USA: Lippincott Williams and Wilkins; 2013.
4. Pilu G, Nicolaides KH, editors. Diagnosis of fetal abnormalities: The 18-23-week scan. 1st ed. London: The Parthenon Publishing Group; 2009.
5. Niwa K. Adult Congenital Heart Disease with Pregnancy. Korean Circ J. 2018; 48: 251-276. [PubMed] [Google Scholar]
6. Nichols D, Ungerleider R, Spevak P, Greeley W, Cameron D, Lappe D, Wetzel R, editors. Critical Heart Disease in Infants and Children. 2nd ed. Philladelphia, PA. USA: Elsevier; 2006.
7. Myung KP. Cardiología Pediátrica. 6ta ed. Barcelona, España: Elsevier; 2015.
8. Cardiopatías Congénitas [Internet]. 2007 [citado 8 de abril de 2018]. Recuperado a partir de: https://bit.ly/2tEdWoa
9. Pijuan DA, Gatzoulis. MA. Enfermedades cardiovasculares en la mujer (VII) Embarazo y cardiopatía. Rev Esp Cardiol. 2006; 59: 971-84. [PubMed] [Google Scholar]
10. Dolgin M. Nomenclature and criteria for diagnosis of diseases of the heart and great vessels / the Criteria Committee of the New York Heart Association. 9th ed. Boston: Lippincott Williams and Wilkins; 1994.
11. Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, Bax J, Boersma E, Bueno H, Caso P, Dudek D, Gielen S, Huber K, Ohman M, Petrie MC, Sonntag F, Uva MS, Storey RF, Wijns W, Zahger D. Guía de práctica clínica de la ESC para el manejo del síndrome coronario agudo en pacientes sin elevación persistente del segmento ST. Rev Esp Cardiol. 2012; 65: e1-e55. [Google Scholar]

Como citar este artículo: Molina-Sánchez JM, Salazar L. Cardiopatía Congénita Compleja en Gestante: Doble Tracto de Salida del Ventrículo Derecho. ***Avan Biomed*** 2018; 7: 121-8.

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.

Avances en Biomedicina
Publicación Oficial del Instituto de Inmunología Clínica
Mérida-Venezuela
Volumen 7(2), Agosto 2018, p 129-134
Copyright: © ULA 2018
Depósito Legal: PPI201102ME3935
ISSN: 2477-9369
PII: S2477-9369(18)07018-C

Quiste epidermoide intradiploico parietal izquierdo. A propósito de un caso y revisión de la literatura

(Intradiploic epidermoid cyst of the left parietal bone. A case report and literature review)

Daniel Alberto Zambrano Lizcano [1] ✉, Elbert Oberto Reyes Graterol [1,2], Juan Pablo Chacín González [1], Berhioska Valentina Pérez Velásquez [1], Frances Stock [3], Pierina Petrosino Tepedino [4], Daniel Andrés Ramos Rubio [5]

[1] Servicio de Neurocirugía, Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes (I.A.H.U.L.A), Universidad de Los Andes, Mérida, Venezuela. [2] Departamento de Ciencias Morfológicas, Facultad de Medicina, Universidad de Los Andes,. Mérida, Venezuela. [3] Unidad de Oncología Pediátrica, Instituto Autónomo Hospital Universitario deLos Andes (I.A.H.U.L.A), Universidad de Los Andes, Mérida, Venezuela. [4] Cátedra de Anatomía Patológica, Escuela de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad de Los Andes, Mérida, Venezuela. [5] Escuela de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad de Los Andes, Mérida, Venezuela.

Recibido: 19 de Junio de 2018.
Aceptado: 26 de Septiembre de 2018.
Publicado online: xx de xx de 2018.

[CASO CLÍNICO]
PII: S2477-9369(8)07018-C

Resumen (español)

Los quistes epidermoides son lesiones congénitas benignas, de lento crecimiento, que representan el 1% de todos los tumores intracraneales. En un 25% tienen localización intradiploica y excepcionalmente infratentorial. Presentamos a un paciente masculino de 7 años de edad, en quien se observó aumento de volumen en región parietal izquierda, acompañado de cefalea de aparición insidiosa, holocraneana, de leve intensidad. Como antecedentes personales refiere diagnóstico de migraña con aura y epilepsia caracterizada por crisis parciales complejas. Los estudios imagenológicos reportaron una lesión ocupante de espacio en región parietal izquierda, de forma ovoidea, de característica lítica y un tamaño de 8,8x17mm de diámetro. Fue llevado a mesa operatoria para resolución quirúrgica de su patología. Se logró la excéresis total de la lesión y el estudio histopatológico reportó quiste epidermoide.

Palabras clave (español)

Quiste epidermoide; Intradiploico.

Abstract (english)

Epidermoid cysts are congenital benign, slow growing tumors, that account for 1% of all intracraneal tumors. In 25% of the cases they have an intradiploic localization an are exceptionally infratentorial. We present a 7-year-old escolar patient who presented a growing bulging of the scalp, associated with insidious, holocraneal, low intensity headache. The patient had personal history of migraine and epilepsy with complex partial seizures. Imaging studies reported a well-defined ovoid mass

✉ **Autor de correspondencia:** Daniel Alberto Zambrano Lizcano. Av. 16 de septiembre IAHULA, Nivel Mezzanina, Servicio de Neurocirugía, Mérida 5101, Venezuela. Telf. +58 (414) 1765188 E-mail: danielzambranomed@hotmail.com

in the left parietal bone with lytic characteristics and 8,8x17mm of diameter. The surgical procedure was successful and the removal of the whole tumor was accomplished. Histopathological studies reported an epidermoid cyst.

Keywords (english)

Epidermoid Cyst; Intradiploic.

Introducción

Los quistes epidermoides son lesiones congénitas benignas de lento crecimiento, representan el 1% de todos los tumores intracraneales. En un 25% tienen una localización intradiploica y excepcionalmente infratentorial (1). La fisiopatología de estas lesiones se atribuye clásicamente a defectos congénitos del cierre del tubo neural, dando lugar a inclusiones de células ectodérmicas (2).

Los quistes epidermoides intradiploicos son muy raros; como su nombre lo indica se encuentran entre las dos tablas del cráneo, teniendo un crecimiento lento. El primer caso fue reportado por Müller en 1838 y el primer caso de un quiste epidermoide intradiploico gigante en la fosa craneal posterior fue reportado por Rengachary (3). Aunque el origen de estos tumores sigue siendo controvertido, generalmente se consideran congénitos. El origen adquirido ha sido reportado clásicamente en la columna lumbar con siembra iatrogénica de células epidérmicas tras la realización de una punción lumbar o infiltración anestésica para tratar el dolor lumbar en el adulto. El origen adquirido del quiste epidermoide craneal tras un trauma o cirugía craneal ha sido reportado excepcionalmente en la literatura como posible origen del tumor (4), y cambios malignos pueden ocurrir raramente. (5) Ellos varían en tamaño, ubicación y tasa de crecimiento (6).

Los quistes epidermoides se han encontrado en todos los huesos del calvario. También se encuentran en los senos paranasales y maxilar. Ocurren con mayor frecuencia en las áreas frontal y parietal, suturas y en la base del cráneo. Los huesos parietal, occipitaly frontal representan cada uno del 12 al 15% de los casos. (7) y se ha observado un predominio en el sexo masculino (8). Dado que estos quistes crecen muy lentamente, el inicio de los signos y síntomas es a menudo tardío, durante un período de meses a años. Estas lesiones suelen presentarse como inflamación ósea indolora bajo el cuero cabelludo. Pueden causar cefalea debido a la erosión del calvario y convulsiones debido a la presión local. Estos quistes pueden perforar la duramadre, romperse en el espacio subaracnoideo causando meningitis química o comprometer el parénquima cerebral (9).

Caso clínico

Se trata de paciente escolar masculino de 7 años de edad, natural y procedente de la localidad de Santa Bárbara del Zulia (Venezuela), quien es traído a consulta de neurocirugía por presentar aumento de volumen en región parietal izquierda, de dos años de evolución, concomitantemente refiere cefalea de aparición insidiosa, holocraneana de leve intensidad, carácter pulsátil sin irradiación que calma ante la administración de analgésicos vía oral. Como antecedentes personales de importancia, refiere diagnóstico de migraña con aura y epilepsia en el año 2015, caracterizada por crisis parciales complejas en tratamiento con Carbamazepina. Así mismo, refiere antecedente quirúrgico en el mismo año donde se realiza toma de biopsia de lesión ósea parietal izquierda en la ciudad de Maracaibo, Estado Zulia, sin resultado anatomopatológico concluyente debido a toma de muestra insuficiente. Actualmente se desempeña como estudiante de educación básica.

A la exploración física el paciente se encontró en condiciones clínicas y hemodinámicas estables, hidratado, normotérmico con adecuada coloración de piel y mucosas, sistema cardiovascular y respiratorio sin alteraciones. Al examen neurológico se encontró consciente, orientado en sus tres planos, pupilas isocóricas con reflejo fotomotor y consensual conservado, sin alteración a la exploración de los pares craneales, fuerza muscular 5/5 en sus cuatro extremidades según escala de Daniel's, sin déficit sensitivo ni autonómico, normoreflexia osteotendinosa, sin signos de hipertensión intracraneana. Se evidencia y se palpa aumento de volumen en región parietal izquierda de aproximadamente 1.5x1.5cm de diámetro, de consistencia pétrea, no dolorosa, adherida a planos profundos.

Imágenes:

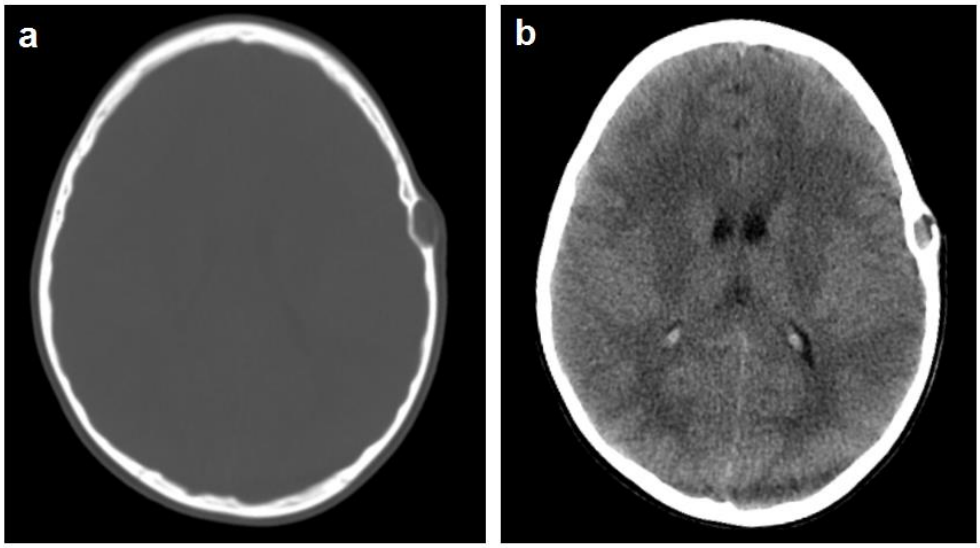


Figura 1. Tomografía Computarizada cerebral. 1a. ventana ósea. Se observa LOE, hipodensa, extradural ovoidea, de característica lítica en región parietal izquierda con un diámetro aproximado de 8,8x17mm. 1b. ventana parenquimatosa. No se observan alteraciones.

En estudio de Tomografía Computarizada simple de cráneo realizada un mes previo al acto quirúrgico valorada en cortes axiales y coronales se observa en ventana ósea lesión ocupante de espacio (LOE), hipodensa, extradural de forma ovoidea, de característica lítica, ubicada en región parietal izquierda con aproximadamente 8,8x17 mm de diámetro. Ventana parenquimatosa sin alteraciones (Fig. 1a, 1b). En resonancia magnética cerebral contrastada se observa imagen extradural, de forma ovoidea, bien delimitada con bordes regulares de características quísticas en región parietal izquierda, de comportamiento heterogéneo, hipo e isointensa en secuencia T1, hiperintensa en T2 y FLAIR, sin captación tras la administración de contraste endovenoso y restricción en Difusión (Fig. 2). Se realizó reconstrucción 3D postquirúrgica donde se observa defecto óseo en hueso parietal izquierdo (Fig. 3).

Procedimiento Quirúrgico:

Paciente el cual es llevado a mesa operatoria dos meses posterior a su ingreso para resolución de su patología, donde se realiza incisión arciforme en piel en región temporoparietal izquierda con diéresis por planos hasta pericráneo el cual se diseca y se refiere hacia anterior, evidenciándose lesión ósea de bordes nítidos de aproximadamente 3cm de diámetro con invasión a pericráneo. Se realizó agujero de trépano a 15mm del borde de la lesión con posterior realización de craniectomía circunferencial temporo parietal izquierda para excéresis de 100% de la lesión en un solo bloque, tomando la muestra necesaria para su estudio histológico (Fig. 4a). Finaliza el acto quirúrgico sin complicaciones. Paciente con evolución clínica satisfactoria egresando por mejoría a los cinco días de su postoperatorio. Actualmente paciente asintomático en control periódico por la consulta externa del Servicio de Neurocirugía con planificación a futuro para la realización de craneoplastia.

Hallazgos Anatomopatológicos:

Los cortes histológicos fueron teñidos con Hematoxilina y Eosina los cuales demuestran un hueso citológicamente insignificante con un espacio quístico lleno de queratina revestido por un epitelio escamoso con una capa granular íntegra. Los hallazgos fueron consistentes con un quiste de inclusión epidermoide (Fig. 4b, 4c).

Discusión

La ubicación de los quistes epidermoides en el 90% de los casos es intradural (extra-axial), presentándose con mayor frecuencia en el ángulo pontocerebeloso y el ápice petroso, seguido de la región paraselar (10). Histológicamente se observa epitelio estratificado, el cual se descama sobre queratina y colesterol formando un cavidad quística. La queratina le confiere una característica blanco perlado a la lesión (11). La presentación de los quistes epidermoides intradiploicos en edades pediátricas es rara (12). Arko et al. realizaron una revisión de 169

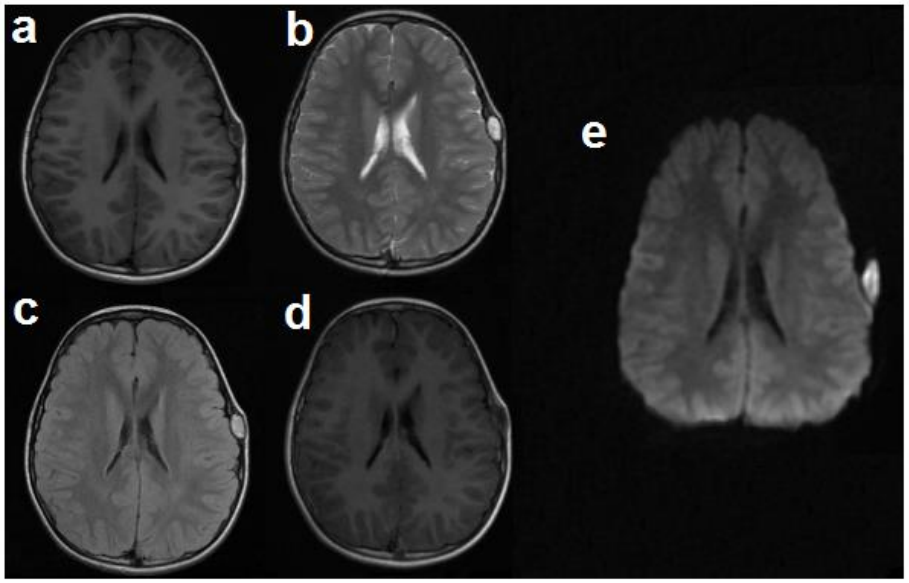


Figura 2. Resonancia magnética cerebral contrastada. Se observa imagen extradural, de forma ovoidea, bien delimitada con bordes regulares de características quísticas en región parietal izquierda, de comportamiento heterogéneo 2a. hipo e isointensa en secuencia T1. 2b. hiperintensa en T2. 2c. FLAIR. 2d. sin captación tras la administración de contraste 2e. restricción en difusión.

casos de quistes epidermoides intradiploicos reportando que los rangos de presentación más comunes fueron entre los 20 y 29 (21.1%) y 50 y 59 (16.9%) años (13). Esto hace nuestro caso aún menos frecuente. A sabiendas que el principal síntoma de los quistes epidermoides es la inflamación indolora del cuero cabelludo (9), se deben conocer los posibles diagnósticos diferenciales, ya que en edades pediátricas existe una amplia variedad. Entre ellos se incluyen tumores benignos y malignos como los quistes dermoides, displasia fibrosa, osteoma, osteoblastoma, histiocitosis de células de Langerhans y hemangiomas intraóseos (12).

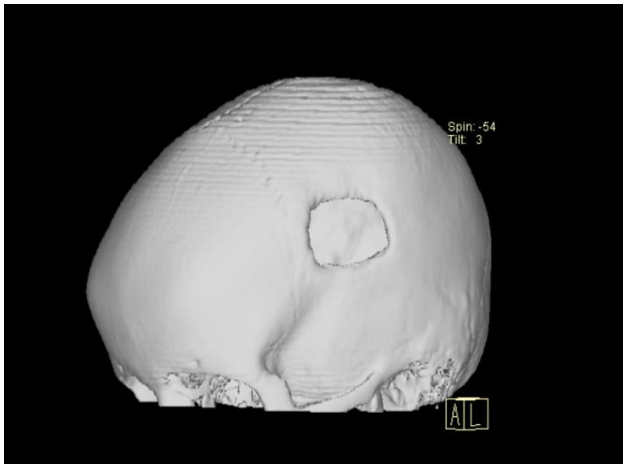


Figura 3 Defecto óseo en hueso parietal izquierdo en reconstrucción 3D postquirúrgica.

Se ha descrito en la literatura que el diagnóstico definitivo se realiza mediante el estudio histopatológico. Holley reporta que el ultrasonido es un paso importante en los estudios de imágenes que deben realizarse. En edades pediátricas es de gran utilidad debido a que la exposición a radiación en estas edades debe ser limitada. Aporta información vital sobre la localización, perfusión y extensión de la erosión, así como la identificación de la lesión entre las tablas óseas del cráneo lo cual es relevante para realizar un diagnóstico diferencial (14). En radiografías se observa como una lesión lítica, de bordes bien definidos con márgenes escleróticos (15). En tomografía computarizada se evidencian como masas homogéneas con una densidad similar al líquido cefalorraquídeo, mientras que los quistes dermoides presentan una característica más heterogénea pudiendo presentar calcificaciones en su pared o en el interior (16). Por su parecido con los quistes dermoides existen errores en el diagnóstico ya que la diferencia entre ellos es principalmente histológica (17).

La resonancia magnética es el estudio de elección para el diagnóstico de los quistes epidermoides. Se evidencian como lesiones hipointensas en T1 e hiperintensas en T2 y

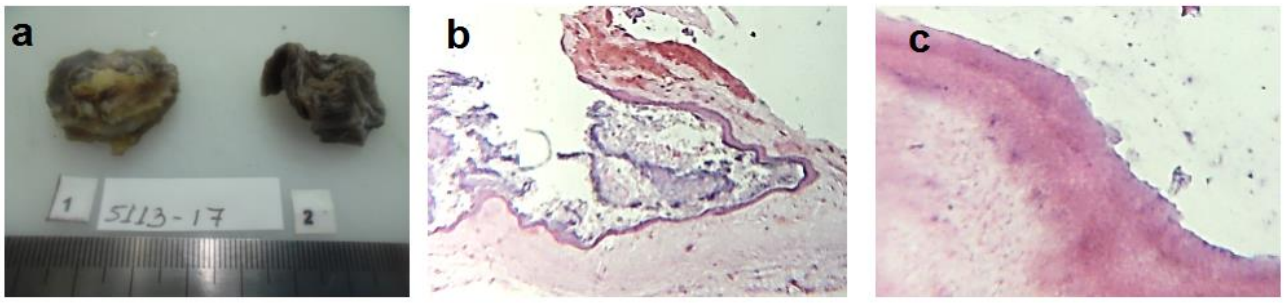


Figura 4. Hallazgos Anatomopatológicos. 4a. Muestra para análisis histopatológico de la lesión posterior a la excéresis total de la misma. 4b. Se observa hueso citológicamente insignificante con un espacio quístico lleno de queratina revestido por un epitelio escamoso con una capa granular íntegra. (Tinción con hematoxilina-eosina). 4c. Espacio quístico lleno de queratina revestido por epitelio escamoso. (Tinción con hematoxolina-eosina).

FLAIR.También es de gran utilidad la difusión por resonancia magnética para el diagnóstico diferencial ya que éstas lesiones muestran una señal intensa en esta secuencia (8). Los quistes epidermoides no muestran realce posterior a la administración de contraste endovenoso, siendo esto una característica útil para el diagnóstico de los mismos (18). Se ha reportado en la literatura que el tratamiento definitivo de los quistes epidermoides es la resección completa de la lesión para así evitar la recurrencia y el riesgo de meningitis aséptica, por otro lado, Kakane V et al. reportan que puede considerarse una resección conservadora de la lesión si esta se encuentra en proximidad a estructuras neurovasculares o parénquima cerebral vital, dado que los quistes epidermoides presentan un crecimiento lento (19). El pronóstico a largo plazo es excelente si se realiza la resección total de la lesión y su cápsula (20). En nuestro caso se logró la resección total de la lesión sin complicaciones postquirúrgicas. Algunos autores sugieren el lavado del campo quirúrgico con dexametasona disuelta en solución fisiológica para evitar complicaciones como la meningitis química para la cual se describe una incidencia en quistes epidermoides intradurales de hasta 40% (21).

Los quistes epidermoides intradiploicos son raros, así como su presentación en la edad pediátrica. Los estudios de imágenes como la radiografía, tomografía computarizada y resonancia magnética son de gran utilidad para realizar el diagnóstico. El tratamiento quirúrgico debe tener como finalidad la resección total de la lesión para así evitar complicaciones y recidiva.

Conflictos de interés

Los autores de este artículo declaran no tener ningún conflicto de interés.

Referencias

1. Alberione F, Caire F, Fischer-Lokou D, Gueye M, Moreau JJ. Quiste epidermoide intradiploico infratentorial gigante. Neurocirugia (Astur). 2007;18:423-6. [PubMed] [Google Scholar]
2. Dupre DA, Pu C, Yu A, Tomycz N. Traumatic intradiploic epidermoid cystmanifest as scalp papule. BMJ Case Rep. 2015;2015: bcr2014207968. [PubMed] [Google Scholar]
3. Rengachary S, Kishore PR, Watanabe I. Intradiploic epidermoid cyst of the occipital bone with torcular obstruction. Case report. J Neurosurg.1978;48:475-8. [PubMed]
4. Prat Acín R, Galeano I. Giant occipital intradiploic epidermoid cyst associated with iatrogenic puncture. Acta Neurochir (Wien). 2008;150:413-4. [PubMed] [Google Scholar]
5. Krupp W, Heckert A, Holland H, Meixensberger J, Fritzsch D. Giant intradiploic epidermoid cyst with large osteolytic lesions of the skull: a case report. J Med Case Rep. 2012;6:85. [PubMed] [Google Scholar]
6. Khan AN, Khalid S, Enam SA. Erratum: Intradiploic epidermoid cyst overlying the torcula: a surgical challenge. BMJ Case Rep. 2011;2011:bcr0820103245corr1. [PubMed] [Google Scholar]
7. Kumaran SP, Gupta K, Priyadarshini H, Ghosal N. Giant intradiploic epidermoid cyst of occipital bone. A case report and literature review. Neuroradiol J. 2010;23:707-10. [PubMed] [Google Scholar]
8. Chou YW, Tien CH, Lee JS, Chuang MT. Intradiploic Epidermoid Cyst in the Skull. J

Craniofac Surg. 2015;26:e662-3. [PubMed] [Google Scholar]

9. Demir MK, Yapıcıer O, Onat E, Toktaş ZO, Akakın A, Urgun K, Kılıç T. Rare and challenging extra-axial brain lesions: CT and MRI findings with clinico-radiological differential diagnosis and pathological correlation. Diagn Interv Radiol. 2014;20:448-52. [PubMed] [Google Scholar]
10. Ng WP, Liew BS, Gee TS, Azmin KR. Posterior Fossa Intradiploic Cyst: A Case Report. IMJM. 2015;14(2): 67-70. [Google Scholar]
11. Samdani S, Kalra GS, Rawat DS. Posttraumatic intradiploic epidermoid cyst of frontal bone. J Craniofac Surg. 2013 Mar;24(2):e128-30. [PubMed] [Google Scholar]
12. Mandelbaum M, Chao JW, Rogers GF, Ho CY, Magge SN. Intradiploic Epithelial Inclusion Cyst of the Cranium Mimicking Fibrous Dysplasia. J Craniofac Surg. 2017;28:1038-1039. [PubMed] [Google Scholar]
13. Arko L, Berry CT, Desai AS, Weaver M. Intradiploic Epidermoid Tumors of the Cranium: Case Report with Review of the Literature. J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg. 2017;78:167-179. [PubMed] [Google Scholar]
14. Holley A. Sonographic diagnosis of intraosseous epidermoid cysts of the calvarium. Sonogr. 2016;3:108–13. [Google Scholar]
15. Hasturk AE, Basmaci M, Yilmaz ER, Kertmen H, Gurer B, Atilgan AO. Giantintradiploic epidermoid cyst presenting as solitary skull mass with intracranial extension. J Craniofac Surg. 2013;24:2169-71. [PubMed] [Google Scholar]
16. Garfinkle J, Melançon D, Cortes M, Tampieri D. Imaging pattern of calvarial lesions in adults. Skeletal Radiol. 2011;40:1261-73. [PubMed] [Google Scholar]
17. Zivković N, Marković M, Mihajlović G, Jovanović M. Surgical treatment of intradiploic epidermoid cyst treated as depression. Srp Arh Celok Lek. 2014;142:67-71. [PubMed] [Google Scholar]
18. Law EK, Lee RK, Ng AW, Siu DY, Ng HK. Atypical intracranial epidermoid cysts: rare anomalies with unique radiological features. Case Rep Radiol. 2015;2015:1–4. [PubMed] [Google Scholar]
19. Kankane V, Jaiswal G, Gupta T. Epidermoid cyst in Anterior, Middle & Extension of Posterior cranial fossa: rare Imaging with review of literature. Romanian Neurosurg. 2016;30:461–6. [Google Scholar]
20. Turkoglu OF, Ozdol C, Gurcan O, Gurcay AG, Tun K, Cemil B. Huge intradiploic epidermoid cyst. Neurol Neurochir Pol. 2010;44:204-7. [PubMed] [Google Scholar]
21. Fuster C, Ferreira M, Alcorta SC, Mormandi R, Cervio A, Salvat J. Quistes Dermoides y Epidermoides Intracraneales. Rev Argent Neuroc. 2007;21:108-110. [Google Scholar]

Como citar este artículo: Zambrano-Lizcano DA, Reyes-Graterol EO, Chacín-González JP, Pérez-Velásquez BV, Stock F, Petrosino-Tepedino P, Ramos-Rubio DA. Quiste epidermoide intradiploico parietal izquierdo. A propósito de un caso y revisión de la literatura. ***Avan Biomed*** 2018; 7: 129-34.

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.

Avances en Biomedicina
Publicación Oficial del Instituto de Inmunología Clínica
Mérida-Venezuela
Volumen 7(2), Agosto 2018, p 135-139
Copyright: © ULA 2018
Depósito Legal: PPI201102ME3935
ISSN: 2477-9369
PII: S2477-9369(18)07019-C

Diagnóstico prenatal de interrupción aislada de vena cava inferior con continuación de la vena ácigos

(Prenatal diagnosis of isolated interruption of inferior vena cava with continuation of azygos vein)

Eduardo Reyna-Villasmil [1]✉, Duly Torres-Cepeda [1]

[1] Servicio de Ginecología y Obstetricia. Hospital Central "Dr. Urquinaona". Maracaibo, Estado Zulia. Venezuela.

Recibido: 6 de Mayo de 2018.
Aceptado: 27 de Octubre de 2018.
Publicado online: 15 de Diciembre de 2018.

[CASO CLÍNICO]
PII: S2477-9369(18)07019-C

Resumen (español)

Las patologías congénitas de la vena cava inferior son poco comunes. La interrupción congénita aislada de la vena cava inferior con continuación de vena de ácigos podría considerarse parte del grupo de anomalías de retorno venoso. En estos casos, drena en el corazón por la vena de ácigos. Se considera un marcador de ultrasonido prenatal, ya que la mayor importancia de esta anomalía es su asociación con defectos cardíacos complejos. Por lo tanto, su hallazgo requiere la evaluación ecográfica detallada del corazón y los órganos internos fetales. El diagnóstico ecográfico es simple si se observa el signo característico de "doble vaso" en la sección axial del abdomen o del tórax. Se presenta un caso de diagnóstico prenatal de interrupción aislada de vena cava inferior con continuación de la vena ácigos como un hallazgo solitario durante la ecografía prenatal de rutina, confirmada por la evaluación postnatal. En la evaluación de la vasculatura venosa, en el plano medio sagital de la evaluación ecográfica del tórax y abdomen fetal se observó un vaso paralelo, adyacente y posterior a la aorta que comunicaba el riñón y la vena cava superior. El examen ecográfico detallado de la anatomía fetal no pudo demostrar otras anomalías. Luego de 9 meses de seguimiento el lactante se desarrolla de forma normal.

Palabras clave (español)

Vena cava inferior; Interrupción; Continuación de ácigos; Vena ácigos; Malformaciones detales; Diagnóstico Prenatal.

Abstract (english)

Congenital diseases of the inferior vena cava are uncommon. Isolated congenital interruption of the inferior vena cava with continuation of azygos vein could be considered part of the group of venous return anomalies. In these cases, it drains into the heart through azygos vein. It is considered a prenatal ultrasound marker, since the greatest importance of this anomaly is its association with complex cardiac defects. Therefore, its finding requires a detailed ultrasound evaluation of the heart and fetal internal organs. Ultrasound diagnosis is simple if the characteristic "double vessel" sign is observed of abdomen or thorax axial section. We present a case of prenatal diagnosis of isolated interruption of inferior vena cava with continuation of azygos vein as a lonely finding during routine prenatal ultrasound, confirmed by postnatal evaluation. In evaluation of venous vasculature, in the sagittal midplane of the ultrasound evaluation of the thorax and fetal abdomen, a parallel vessel was observed, adjacent and posterior to the aorta that communicated the kidney and the superior vena cava. Detailed sonographic examination of the fetal anatomy could not demonstrate other abnormalities. After 9 months of follow-up, infant develops normally.

Keywords (english)

✉ **Autor de correspondencia:** Dr. Eduardo Reyna-Villasmil. Hospital Central "Dr. Urquinaona" Final Av. El Milagro. Maracaibo, Estado Zulia. Venezuela. Teléfono: 584162605233. E-mail: sippenbauch@gmail.com

Lower vena cava; Interruption; Continuation of azygos; Azygos vein; Malformations of the teeth; Prenatal diagnosis.

Introducción

La interrupción de vena cava inferior (VCI) con continuación de la vena ácigos (también conocida como ausencia del segmento hepático de la VCI con continuación de la vena ácigos) es una anomalía vascular poco común, con una frecuencia de alrededor del 0,2 – 3,0% (1). No obstante, su incidencia aumenta en pacientes con defectos cardíacos congénitos. Es parte del grupo de anomalías del retorno venoso, ya que implica una vía de retorno anormal para la sangre de la mitad inferior del cuerpo, que fluye a través de un sistema colateral formado por las venas ácigos y / o hemiácigos (2).

La interrupción de VCI con continuación de la vena ácigos se ha descrito con poca frecuencia y principalmente en sujetos con una amplia variedad de anomalías que involucran corazón y otros órganos, típicamente asociadas con isomerismo izquierdo o poliespelnia (3). El patrón más común es la continuación de ácigos que se puede detectar en el período prenatal (4,5). Las características radiológicas de esta anomalía se describen fácilmente e incluyen la ausencia de la VCI a nivel del hígado y el drenaje independiente de las venas hepáticas en la aurícula derecha (4).

Se presenta un caso de diagnóstico prenatal de interrupción aislada de vena cava inferior con continuación de la vena ácigos confirmado en el periodo posnatal.

Caso clínico

Se trata de paciente de 29 años, III gestas, II cesáreas, quien es referida por presentar en la evaluación ecográfica prenatal a las 29 semanas ausencia de un segmento de la VCI entre el corazón y las venas renales en la ecografía de rutina. La paciente negaba antecedentes médicos de importancia o cualquier complicación obstétrica. También negaba antecedentes familiares de malformaciones congénitas.

La biometría fetal estaba acorde a la edad gestacional. En la nueva evaluación ecográfica, en el plano de visión de las cuatro cámaras cardiacas del corazón fetal se observó un vaso de un calibre menor a la aorta (signo de doble vaso). En la visión transversa del abdomen superior se observó la aorta a la izquierda de la línea media formada por la columna vertebral pero a la derecha la VCI se observó desde la bifurcación de las venas iliacas hasta las venas renales, detectándose un vaso fino ubicado paralelo, a la derecha y adyacente a la aorta (figura 1). Este vaso sanguíneo conectaba las venas renales con la vena cava superior que estaba dilatada. Los planos axiales del tórax confirmaron la presencia de dos vasos que discurrían a ambos lados de los cuerpos vertebrales. El estómago, bazo y corazón estaban en posición normal y la vesícula biliar estaba presente.

El Doppler color demostró que el flujo en el vaso era opuesto al de la aorta. En la visión de eje largo sagital de los grandes vasos para apreciar los canales venosos, se pudo observar la vena cava superior que parecía normal, mientras que la VCI no se pudo observar en ninguna localización por encima del hígado. La vena hepática y ducto venoso llegaban al ventrículo derecho. La ecocardiografía fetal no mostró evidencias de enfermedad cardiaca congénita, heterotaxia o isomerismo izquierdo. No se encontraron otras malformaciones. Todos los hallazgos sugirieron la posibilidad de interrupción aislada de la VCI involucrando su segmento hepático con continuación de la vena ácigos.

La paciente aceptó la realización de la amniocentesis con resultados normales y un cariotipo normal (46, XX). Los padres fueron informados del diagnóstico y de las posibles complicaciones, por lo que decidió ser atendida en la consulta prenatal de alto riesgo. El embarazo evolucionó sin complicaciones y el nacimiento se produjo por parto vaginal obteniendo un recién nacido vivo femenino de 3.900 gramos con un puntaje de Apgar de 7 y 9 puntos al minuto y a los 5 minutos. El examen físico del neonato, incluyendo electrocardiografía y ecocardiografía, fue normal. La ecografía abdominal demostró la vena ácigos conectándose a la vena cava superior, sin otras condiciones asociadas. También se descartó la posibilidad de poliesplenia. Luego de 9 meses de seguimiento la lactante se desarrolla de forma normal.

Discusión

El desarrollo del sistema venoso fetal tiene lugar entre la sexta y la octava semana de embarazo, pasando de un sistema simétrico a un sistema asimétrico. El desarrollo de la VCI tiene lugar a través

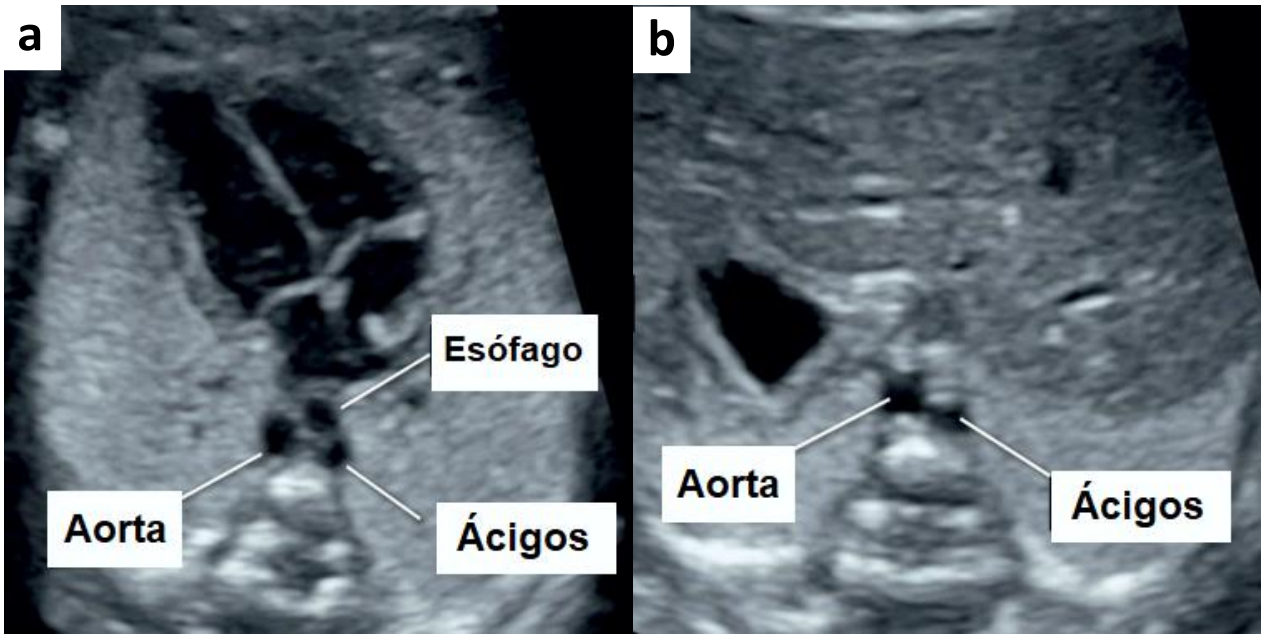


Figura 1. (**1a**) Visión de cuatro cámaras en la que se observa la anatomía cardiaca normal e interrupción de la vena cava inferior. Se observa el signo de "doble vaso" por delante de la columna vertebral formado por la vena ácigos dilatada y la aorta, junto al esófago dilatado durante la deglución como la tercera estructura circular. (**1b**) Plano axial del abdomen superior se puede apreciar la presencia del signo doble vaso por delante de la columna vertebral

de un complejo mecanismo de aparición y regresión de tres pares de venas embrionarias: anastomosis de la vena sacrocardinal derecha, subcardinal derecha y vitelina derecha. Estas venas se convierten en los segmentos sacrocardinal, renal y hepático de la VCI, respectivamente. La vena ácigos se forma en el espacio abdominal retroperitoneal y recorre el lado derecho de la columna vertebral, pasa a través del diafragma posterior, derecho y posterior al corazón en el tórax, y desemboca en la vena cava superior al nivel de su conexión con la aurícula derecha (4, 5).

La interrupción de la VCI que se continúa con la vena ácigos es consecuencia de un fallo primario de la vena subcardinal derecha (típicamente suprarrenal en ubicación anatómica) en la conexión con el segmento hepático de la VCI. De forma que los vasos con origen embrionario de la vena supracardinal derecha (la porción subrenal y renal de la cava inferior y el sistema ácigos - hemiácigos) se unen, a modo de derivación, para salvar la ausencia de la vena subcardinal derecha originaria. La sangre venosa llega directamente a la vena supracardinal derecha, que se transforma más tarde en la vena ácigos para devolver la sangre sistémica a la aurícula derecha (5).

La interrupción de la VCI con continuación de la vena ácigos representa la anomalía más frecuente que afecta este sistema. No se ha atribuido significado hemodinámico o patológico a esta malformación aislada en ausencia de anomalías asociadas (6). Es más frecuente encontrar su detección reportada como parte de las malformaciones más complejas. En síndromes como cardiosplenia en fetos con isomerismo izquierdo, esta malformación se puede encontrar en 75 - 90% de los casos. También se considera un marcador para la presencia de heterotaxia auricular y síndrome de poliesplenia (7). Sin embargo, el diagnóstico de este último síndrome requiere la presencia de malformaciones cardíacas, particularmente defectos del tabique auriculoventricular, asociados con heterotaxia de las vísceras torácica y abdominal. La interrupción de la VCI asociada con heterotaxia visceral y asplenia es menos común y solo se ha informado de su diagnóstico en el período neonatal (8). Ocasionalmente, otras venas, como el ductus venoso, pueden drenar en la vena ácigos, lo que conduce a su dilatación, a pesar de la presencia de una VCI normal (ininterrumpida).

La visualización ecográfica de la vasculatura venosa del tórax y abdomen se logra fácilmente en el plano medio-sagital. La ausencia de VCI con continuación de la vena ácigos puede demostrarse en los planos axiales entre el abdomen superior y el torax inferior. Esto se logra en la ecografía con escala de grises, generalmente después de las 20 semanas de

gestación, cuando se observa que la vena ácigos está dilatada, casi de tamaño similar a la aorta descendente adyacente. En su disposición normal, la aorta abdominal se encuentra por delante y a la izquierda del cuerpo vertebral y la VCI por delante de la aorta. En el caso de interrupción de la VCI con continuación por vena ácigos, se observa la aorta descendente a la izquierda de línea media, y a su derecha un vaso de calibre similar. Por otra parte, en un plano axial de la parte superior del abdomen, los hallazgos típicos incluyen la ausencia de la VCI en el abdomen derecho y la demostración de una vena dilatada adyacente a la aorta abdominal. Esta vista de lado a lado de la vena ácigos dilatada junto a la aorta descendente se ha denominado "signo de doble vaso". Este signo también se puede observar en el plano de corte de cuatro cámaras, posterior a la aurícula izquierda (4, 7).

En el nivel de visualización de los tres vasos y la tráquea, la vena ácigos dilatada se reconoce fácilmente cuando se conecta a la vena cava superior. Una visión parasagital confirma la ausencia de la VCI que ingresa a la aurícula derecha. La visualización parasagital del abdomen y el tórax puede mostrar la vena ácigos, paralela y posterior a la aorta descendente. Las venas hepáticas se conectan directamente a la aurícula derecha en ausencia de VCI. La presencia de 2 vasos de calibre similar por detrás del corazón sería patognomónica para el diagnóstico (7). Para realizar un diagnóstico definitivo de la interrupción de la VCI con continuación de la vena de ácigos, se deben cumplir todos los criterios antes mencionados (4).

El Doppler color no es un componente esencial del diagnóstico en la segunda mitad de la gestación. Sin embargo, puede demostrar la dirección opuesta del flujo entre la vena ácigos dilatada y la aorta descendente, confirmando así el diagnóstico. Esto se puede observar en el corte axial, pero se observa mejor en las vistas parasagitales coronales o simultáneamente en ambos planos al utilizar la herramienta 4D biplano. Además, en la vista de tres vasos-tráquea puede mostrar el drenaje de la vena ácigos dilatada en la vena cava superior. Al comienzo de la gestación, el uso del Doppler color es útil para la demostración de la aorta y la vena ácigos en la visión parasagital. También puede ser útil para evaluar anomalías venosas adicionales.

La interrupción de la VCI con la continuación de la vena de ácigos tendrá manifestaciones clínicas muy diferentes en relación con su presentación dentro de un síndrome de heterotaxia o como una anomalía vascular aislada. El asesoramiento prenatal para esta anomalía vascular debe considerar la probabilidad de desarrollo futuro normal en ausencia de otras anomalías. Una búsqueda cuidadosa de otras anomalías estructurales es obligatoria, considerando el mal pronóstico de esos casos, ya que la supervivencia postnatal se relacionó con la gravedad de la enfermedad cardíaca (7).

En la situación de una interrupción aislada de la VCI, el paciente suele estar asintomático y la anomalía vascular en sí no exige ningún tratamiento. La presencia de esta anomalía hace que el cateterismo cardiaco desde las extremidades inferiores sea mucho más difícil. La mayor importancia de esta anomalía radica en su asociación con defectos cardiacos complejos y las dificultades técnicas que pueden acompañar al cateterismo cardiaco. En casos de trasplante hepáticos o cirugías abdominales, debido a las dificultades quirúrgicas encontradas por las malformaciones vasculares, la anatomía debe ser claramente demostrada (9). En algunos casos, se observa insuficiencia venosa en las extremidades inferiores y puede haber aumentado el riesgo de trombosis venosa profunda en el futuro. También las opciones de derivación para la hipertensión portal pueden verse posiblemente afectadas por esta condición. La ligadura de una vena de ácigos que es el principal retorno venoso de la parte inferior del cuerpo, en estos casos puede ser letal (10)

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener ningún conflicto.

Referencias

1. Ghandour A, Partovi S, Karuppasamy K, Rajiah P. Congenital anomalies of the IVC-embryological perspective and clinical relevance. Cardiovasc Diagn Ther. 2016; 6: 482-92. [PubMed] [Google Scholar]
2. El-Sayed Ahmad A, Kleine P, Lehnert T, Moritz A. Late Clinical Presentation of Inferior Vena Cava Deviation into the Left Atrium Following Atrial Septal Defect Repair in the Childhood. Thorac Cardiovasc Surg Rep. 2016; 5: 50-3. [PubMed] [Google Scholar]
3. Teele SA, Jacobs JP, Border WL, Chanani NK. Heterotaxy Syndrome: Proceedings From the 10th International PCICS Meeting. World J Pediatr Congenit

Heart Surg. 2015; 6: 616-29. [PubMed] [Google Scholar]
4. Bronshtein M, Khatib N, Blumenfeld Z. Prenatal diagnosis and outcome of isolated interrupted inferior vena cava. Am J Obstet Gynecol. 2010; 202: 398.e1-4. [PubMed] [Google Scholar]
5. Celentano C, Malinger G, Rotmensch S, Gerboni S, Wolman Y, Glezerman M. Prenatal diagnosis of interrupted inferior vena cava as an isolated finding: a benign vascular malformation. Ultrasound Obstet Gynecol. 1999; 14: 215-8. [PubMed] [Google Scholar]
6. Özcan EE, Osztheimer I, Széplaki G, Merkely B, Gellér L. Successful ablation of atrioventricular nodal re-entrant tachycardia in a patient with interruption of inferior vena cava and azygos continuation. Can J Cardiol. 2013; 29: 1741.e9-11. [PubMed] [Google Scholar]
7. Bravo-Valenzuela NJ, Peixoto AB, Araujo Júnior E. Prenatal diagnosis of congenital heart disease: A review of current knowledge. Indian Heart J. 2018; 70: 150-64. [PubMed]
8. Burton EC, Olson M, Rooper L. Defects in laterality with emphasis on heterotaxy syndromes with asplenia and polysplenia: an autopsy case series at a single institution. Pediatr Dev Pathol. 2014; 17: 250-64. [PubMed] [Google Scholar]
9. Loomba RS, Anderson R. Isomerism: When right and left are similar, and why it matters. J Clin Ultrasound. 2017; 45: 434-5. [PubMed] [Google Scholar]
10. Ayyathurai R, Garcia-Roig M, Gorin MA, González J, Manoharan M, Kava BR, Soloway MS, Ciancio G. Bland thrombus association with tumour thrombus in renal cell carcinoma: analysis of surgical significance and role of inferior vena caval interruption. BJU Int. 2012; 110: E449-55. [PubMed] [Google Scholar]

Como citar este artículo: Reyna-Villasmil E, Torres-Cepeda D. Diagnóstico prenatal de interrupción aislada de vena cava inferior con continuación de la vena ácigos. ***Avan Biomed*** 2018; 7: 135-9.

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.

Avances en Biomedicina
Publicación Oficial del Instituto de Inmunología Clínica
Mérida-Venezuela
Volumen 7(2), Agosto 2018, p 140-144
Copyright: © ULA 2018
Depósito Legal: PPI201102ME3935
ISSN: 2477-9369
PII: S2477-9369(18)07020-C

Tumor Mülleriano mixto maligno peritoneal primario. Reporte de caso

(Primary peritoneal malignant mixed Müllerian tumor. Case report)

Viorkis Pérez-Ortiz [1], Eduardo Reyna-Villasmil [2]✉,

[1] Facultad de Medicina, Universidad Técnica de Manabí, Portoviejo, Ecuador

[2] Servicio de Ginecología y Obstetricia. Hospital Central "Dr. Urquinaona". Maracaibo, Estado Zulia. Venezuela.

Recibido: 15 de Mayo de 2018.
Aceptado: 20 de Noviembre de 2018.
Publicado online: 15 de Diciembre de 2018.

[CASO CLÍNICO]
PII: S2477-9369(18)07020-C

Resumen (español)

El tumor mülleriano mixto maligno es una neoplasia bifásica compuesta de elementos epiteliales y mesenquimatosos Este es infrecuente y se observa generalmente en útero y más raramente en ovarios. Los tumores müllerianos mixtos malignos extragenitales, incluidos aquellos de origen peritoneal primario, son tumores extremadamente raros y muy agresivos con características consistentes con su origen en el sistema mülleriano secundario. Los elementos neoplásicos surgen directamente del mesotelio o del estroma submesotelial. La mayoría de ellos afecta a mujeres mayores de 60 años. La resección quirúrgica es el tratamiento más efectivo y se debe intentar la citorreducción completa. Se presenta un caso de paciente femenina que consultó por presentar aumento de volumen de la circunferencia abdominal acompañado de dolor, náuseas y vómitos. Durante la laparotomía exploradora se encontró tumoración bien definida de 25 x 16 x 12 centímetros que se originaba en el fondo de saco de Douglas, sin compromiso de útero y anexos. La evaluación anatomopatológica demostró los componentes carcinomatosos y mesenquimatosos confirmando el diagnóstico de tumor mülleriano mixto maligno peritoneal primario..

Palabras clave (español)

Tumor mülleriano mixto maligno; Tumores extragenitales; Peritoneo; Tumores peritoneales; Sistema mülleriano secundario.

Abstract (english)

The malignant mixed müllerian tumor is a biphasic neoplasm composed of epithelial and mesenchymal elements. It is infrequent and usually observed in the uterus and more rarely in ovaries. Extragenital mixed malignant müllerian tumors, including those of primary peritoneal origin, are extremely rare and very aggressive tumors with characteristics consistent with their origin in the secondary müllerian system. Neoplastic elements arise directly from mesothelium or submesothelial stroma. Most of them affect women older than 60 years. Surgical resection is the most effective treatment and complete cytoreduction should be attempted. We present a case of a female patient who consulted for presenting rise of the volume of abdominal circumference accompanied by pain, nausea, and vomiting. During exploratory laparotomy, a well-defined tumor of 25 x 16 x 12 centimeters was found, originating from the bottom of the Cul-de-Sac, without the involvement of the uterus and adnexa. The anatomopathological evaluation showed carcinomatous and mesenchymal components confirming the diagnosis of primary peritoneal malignant mixed müllerian tumor.

Keywords (english)

Malignant mixed müllerian tumor; Extragenital tumors; Peritoneum; Peritoneal tumors; Secondary müllerian system.

✉ **Autor de correspondencia:** Dr. Eduardo Reyna-Villasmil. Hospital Central "Dr. Urquinaona" Final Av. El Milagro. Maracaibo, Estado Zulia. Venezuela. Teléfono: 584162605233. E-mail: sippenbauch@gmail.com

Introducción

El tumor mülleriano maligno mixto (TMMM, también conocido como tumor mesodérmico mixto primario maligno o carcinosarcoma) es una neoplasia rara con componentes carcinomatoso (epiteliales) y sarcomatoso (mesenquimales) (1). Surge con mayor frecuencia en endometrio y con menos frecuencia en los ovarios, trompas de Falopio, cuello uterino y vagina. Aquellos que aparecen en estructuras extra-genitales son excepcionalmente raros, con solo alrededor de 30 casos reportados. Son diagnosticados en mujeres menopaúsicas, altamente agresivos y de mal pronóstico (2). El peritoneo pélvico parece ser el sitio más común de aparición y presumiblemente su origen es el sistema mülleriano secundario formado por el peritoneo abdominopélvico y tejido mesenquimal subyacente (3). Se presenta un caso de tumor mülleriano mixto maligno peritoneal primario.

Caso clínico

Se trata de paciente femenina de 60 años, V gestas, V paras, quien consultó por presentar aumento de volumen de la circunferencia abdominal acompañado de dolor en hemiabdomen inferior, náuseas y vómitos de aproximadamente 2 meses de evolución. La paciente refería uso de terapia hormonal de reemplazo desde los 50 años. Negaba antecedentes médicos o quirúrgicos de importancia.

Al examen físico de ingreso se encontró tumoración firme de gran tamaño que se extendía desde la pelvis por encima de la cicatriz umbilical, relativamente móvil. El examen ginecológico demostró que la tumoración estaba fija en fondo de saco de Douglas, separada del útero y anexos, con cuello uterino cerrado sin evidencia de sangrado activo. El tacto rectal demostró que la tumoración se ubicaba anterior al recto (lesión extraluminal) sin afectación de la mucosa. El resto del examen físico estaba dentro de límites normales. Los exámenes de laboratorio reportaron valores de hemoglobina de 7,1 g/L y hematocrito de 23%. No se encontraron alteraciones en el resto de los exámenes de laboratorio.

La ecografía abdomino-pélvica reveló tumor predominantemente solido con componentes internos mixtos de posible origen pélvico que medía 26 x 15 centímetros con líquido libre en cavidad abdominal. La tomografía computada toraco-abdominal confirmó la presencia del tumor de origen pélvico, que desplazaba asas intestinales, acompañado de ascitis (ver fig 1). El útero y ambos ovarios fueron descritos como normales. Los valores de los marcadores tumorales fueron CA125: 725 UI/mL, alfafetoproteína: 315 ng/mL, antígeno carcinoembriogénico: 4,0 ng/mL y deshidrogenasa láctica 859 UI/mL. La radiografía simple de tórax estaba normal. Tanto la endoscopia superior como la colonoscopia no mostraron alteraciones.

La paciente fue sometida a laparotomía exploratoria en la que se encontró tumoración bien definida de aproximadamente 25 x 16 x 12 centímetros que se originaba en el fondo de saco de Douglas, ubicándose entre el útero, recto y colon sigmoides, adherida en forma laxa a recto, colon sigmoides y ascendente. Se encontraron múltiples focos de carcinomatosis peritoneal acompañada de 1000 mL de líquido ascítico sanguinolento, el cual fue recolectado y enviado a evaluación citológica. El útero, ovarios y trompa de Falopio estaban normales sin lesiones macroscópicas superficiales. No se encontró evidencia de metástasis hepáticas ni aumento de tamaño de ganglios para-aórticos o pélvicos. La vesícula biliar, estomago, páncreas y apéndice cecal estaban normales. Se realizó extirpación sub-óptima de la tumoración retroperitoneal (debido a que el tumor estaba fijo al retro-peritoneo y mesenterio de las asas intestinales con varios implantes peritoneales, por lo que se dejó un 20% del tumor visible), histerectomía total más ooforosalpingectomía, apendicetomía y omentectomía.

La evaluación macroscópica reveló tumor de color rosado-grisáceo, predominantemente solido con áreas de hemorragia y con un peso de 1.100 gramos. Los cortes de la pieza mostraron áreas de necrosis. Al examen microscópico se observó un patrón bifásico de elementos carcinomatosos (80%) y sarcomatosos (20%) malignos. Las partes mayores consistían en cordones y nidos de células pequeñas pobremente diferenciadas con escaso citoplasma y núcleos hipercrómaticos con patrones de cromatina dispersa y alta tasa de mitosis. Las áreas sarcomatosas consistían en células alargadas con núcleos pleomórficos y células pleomórficas en algunas áreas. No se encontró evidencia de endometriosis. En la coloración inmunohistoquímica se observó co-expresión de citokeratinas y vimentina en los componentes

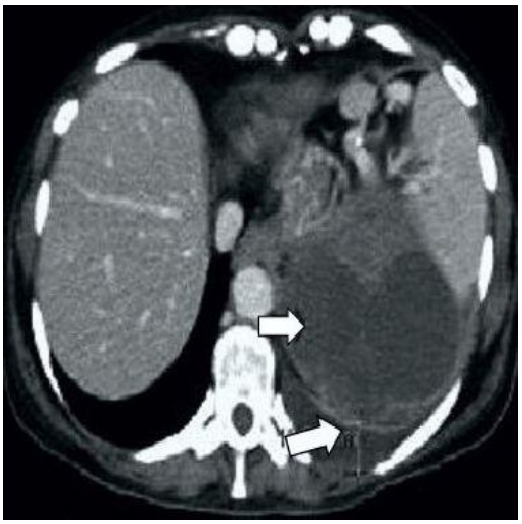


Figura 1. Tomografía toraco-abdominal. Las flechas señalan la tumoración de origen pélvico que desplaza las asas intestinales

epiteliales y actina de músculo liso en las porciones mesenquimatosas. Tanto la reactividad a desmina, CD15, CD20, CD30 como a receptores de estrógenos y progesterona fue negativa (ver fig 2). Las secciones del endometrio, trompas de Falopio, cuello uterino y ovarios estaban normales sin evidencia de alteraciones malignas. La evaluación anatomopatológica confirmó el diagnóstico de TMMM peritoneal primario debido a que útero y anexos no estaban afectados.

La paciente se recuperó sin complicaciones y negándose a ser tratada con radio-quimioterapia. El tumor pélvico reapareció 8 meses después de la intervención. La paciente murió 11 meses después de la cirugía. No se realizó necropsia.

Discusión

Los TMMM se caracterizan por un patrón bifásico que contiene componentes malignos tanto epiteliales como estromales (1-3). Son similares a aquellos que aparecen en útero, trompas de Falopio y cuello uterino. Existen diferentes sitios para TMMM extra-genitales, pero su ubicación más frecuente es peritoneo pélvico, fondo de saco de Douglas y mesenterio. Otros sitios de aparición son superficie serosa del colon, retroperitoneo, peritoneo abdominal anterolateral y mesenterio (1,4). Todos estos fueron considerados inicialmente como subtipos de sarcomas uterinos o una mezcla de carcinoma y sarcoma primarios.

Las superficies peritoneales son la base de lesiones benignas y malignas que derivan de los conductos de Müller del tracto genital femenino. La serosa peritoneal y el mesénquima comparten ancestros mesodérmicos con el sistema mülleriano primario, que se deriva del epitelio celómico invaginado. Todas estas lesiones del llamado "sistema mülleriano secundario" no se limitan al peritoneo femenino, ya que se han descrito neoplasmas similares en hombres. Se ha propuesto que los tumores müllerianos primarios del peritoneo surgen de focos de endometriosis, restos de conductos de Müller o directamente del mesotelio y mesénquima submesotelial a través de un proceso de metaplasia (5).

El mecanismo por el cual se produce la tumoración es desconocido. La evidencia de estudios genéticos moleculares ha propuesto un mecanismo de transformación histogenético de epitelial a mesenquimal en los TMMM. Esta hipótesis expresa que existe una célula madre precursora común para dos poblaciones de células tumorales fenotípicamente diferentes que divergen en una etapa bastante tardía en la evolución. Estos datos se complementan con estudios clínicos, histológicos, inmunohistoquímicos y ultraestructurales iniciales, que llevan a la conclusión que estos tumores deben considerarse carcinomas "sarcomatoides" o "metaplásicos" (4, 6). Se ha demostrado que los dos componentes co-expresan citoqueratina, vimentina, desmina y, a veces, incluso marcadores neuronales como cromogranina y sinaptofisina. La diversidad fenotípica de los TMMM extra-genitales sugiere un origen a partir de células progenitoras dentro del mesotelio con diferenciación multi-direccional (7).

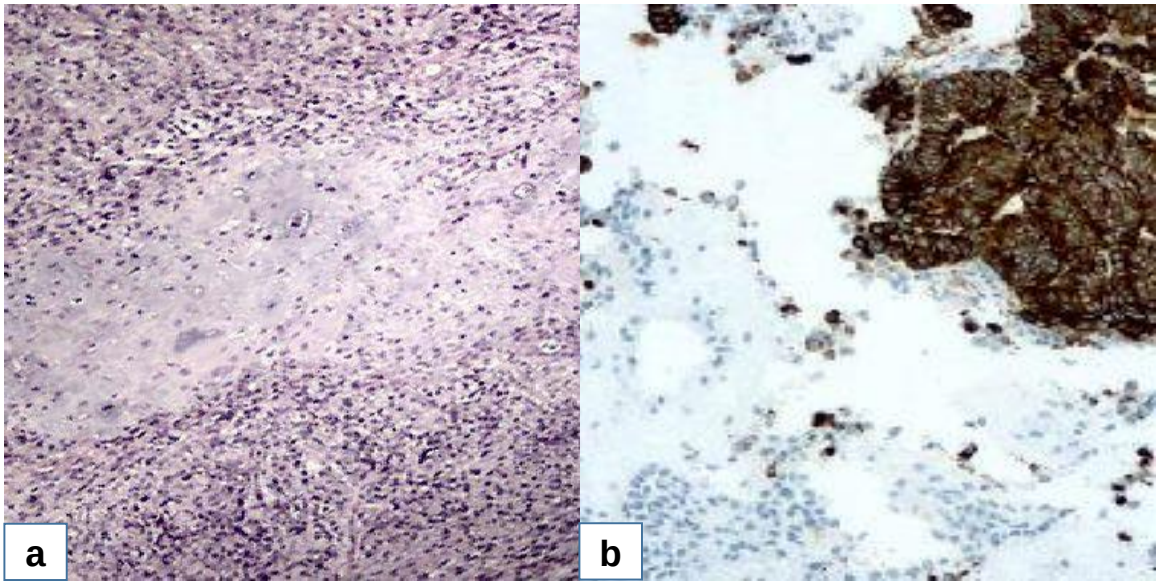


Figura 2. Análisis microscópico del tumor mülleriano maligno mixto peritoneal primario. **(1a)** Coloración de hematoxilina-eosina en la cual se observa componentes epitelial y sarcomatoso (40X), **(1b)** Inmunohistoquimica con citoqueratina 7 positiva en el componente epitelial maligno (200X).

Las pacientes presentan síntomas clínicos inespecíficos que incluyen distensión abdominal, dolor y/o masa palpable, sintomatología similar a la del cáncer ovárico epitelial. El diagnóstico se confirma al momento del examen patológico. Para diferenciar el origen del TMMM peritoneal u ovárico, se han desarrollado los siguientes criterios: (a) ambos ovarios deben ser normales en tamaño y apariencia al momento de la cirugía, (b) participación de sitios extra-ováricos mayores que la superficie de los ovarios y (c) mínima afectación ovárica microscópica por parte del tumor (2).

Los TMMM pueden ser subdivididos por los hallazgos del componente estromal en homólogos (con elementos sarcomatosos no diferenciados y componentes derivados de endometrio o miometrio) y heterólogos (componentes extraños al útero, incluidos cartílago y hueso). Cerca del 33% de los tumores son de tipo homologo y el elemento heterologo más común son los condrosarcomas y rabdomiosarcomas. Algunos estudios han correlacionado el pronóstico con la diferenciación heteróloga, particularmente cuando se encontraba relacionado al rabdomiosarcoma (1).

En revisiones de casos de TMMM peritoneales se ha descrito asociación con tumores ginecológicos sincrónicos que se originan del conducto de Müller (tumores de ovario, carcinoma seroso primario del peritoneo, cáncer de trompas de Falopio, cáncer de endometrio y adenocarcinoma de cérvix) o carcinoma de colon. No obstante, la prominencia de elementos epiteliales a menudo conduce al diagnóstico erróneo de carcinoma indiferenciado. En algunas ocasiones, pueden aparecer durante la evolución clínica de la neoplasia inicial (metacrónica) (8). El diagnóstico diferencial histológico incluye teratoma inmaduro, carcinoma indiferenciado, tumor de células de Sertoli-Leydig y adenosarcoma mülleriano. El teratoma inmaduro es raro en mujeres mayores de 50 años, está compuesto de elementos derivados de las 3 capas germinales, carece de componente maligno de tipo mülleriano y, por lo general, contiene un componente neuroepitelial primitivo prominente. Los tumores de células de Sertoli-Leydig heterólogo con rabdomioblastos pueden causar confusión diagnóstica, pero la presencia de células de Leydig, formaciones de cordón sexual, túbulos o elementos de tipo endodérmico pueden facilitar el diagnóstico. Desde el punto de vista histológico, el adenosarcoma mülleriano contiene glándulas neoplásicas de apariencia benigna que se encuentran en un estroma sarcomatoso (2).

La resección quirúrgica es el tratamiento más efectivo y varias combinaciones de quimioterapia - radioterapia han demostrado resultados inconsistentes (9). Sin embargo, se ha descrito que las pacientes con TMMM que recibieron terapia adyuvante secuencial, utilizando cisplatino e ifosfamida presentaron mayor tasa de supervivencia (10). El pronóstico de los TMMM extra-genitales es peor que los de origen genital, la mayoría de las pacientes mueren en el primer año, con una media de tiempo de supervivencia de 14 meses (rango de 7 días a 73 meses) después de la cirugía (5).

Los TMMM peritoneales primarios son lesiones extremadamente raras y con mal pronóstico. La histología es muy variada y debe considerarse en el diagnóstico diferencial de cualquier tumor abdominal. Existen datos limitados sobre el manejo de las pacientes con esta patología. Las recomendaciones para el tratamiento se basan solo en casos individuales. La resección quirúrgica es el tratamiento más efectivo y debe intentarse una citorreducción completa. Se desconocen los mecanismos histogenéticos exactos implicados en el desarrollo de esta neoplasia.

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener ningún conflicto.

Referencias

1. Del Papa M, D'Amata G, Manzi F, Musmeci L, Crovaro M, Buonocore C, Florio G, Giannetti A. Extragenital malignant mixed mesodermal tumor: A case report. Int J Surg Case Rep. 2017; 41: 323-6. [PubMed] [Google Scholar]
2. Hussein MR, Hussein SR, Abd-Elwahed AR. Primary peritoneal malignant mixed mesodermal (Müllerian) tumor. Tumori. 2009; 95: 525-31. [PubMed] [Google Scholar]
3. Uña E, García-Tejeiro M, Alvarez M. Primary peritoneal malignant mixed müllerian tumor in a young woman: Achieving the Best Clinical Benefit. Case Rep Oncol. 2009; 2: 162-7. [PubMed] [Google Scholar]
4. Segev Y, Arnon E, Siegler E, Gemer O, Goldberg Y, Auslender R, Kaldawy A, Lavie O. High incidence of carcinosarcoma among patients previously treated with tamoxifen. Isr Med Assoc J. 2017; 19: 164-7. [PubMed] [Google Scholar]
5. Cokelaere K, Michielsen P, De Vos R, Sciot R. Primary mesenteric malignant mixed mesodermal (müllerian) tumor with neuroendocrine differentiation. Mod Pathol. 2001; 14: 515-20. [PubMed] [Google Scholar]
6. Semczuk A, Ignatov A, Obrzut B, Reventos J, Rechberger T. Role of p53 pathway alterations in uterine carcinosarcomas (malignant mixed Müllerian tumors). Oncology. 2014; 87: 193-204. [PubMed] [Google Scholar]
7. Huang CC, Ma CJ, Huang WT, Chan TF, Wang JY. Primary malignant mixed Müllerian tumor arising from the mesorectum with a synchronous ovarian cancer: a case report and review of the literature. J Med Case Rep. 2011; 5: 15. [PubMed] [Google Scholar]
8. Monappa V, Kudva R, Hasan R. Uterine malignant mixed Müllerian tumor camouflaging as pelvic sarcoma. J Cancer Res Ther. 2015; 11: 997-9. [PubMed] [Google Scholar]
9. Kanis M, Kesterson JP, Shroff S, Lele S, Mhawech-Fauceglia P. Malignant mixed müllerian tumor of primary peritoneal origin. Ann Diagn Pathol. 2011; 15: 273-7. [PubMed] [Google Scholar]
10. Kalincsák J, Gőcze P, Bódis J, Kovács K, Stefanovits Á, Bohonyi N, Péntek S, Papp S. Multimodal treatment of malignant mixed Müllerian tumor. Orv Hetil. 2018; 159: 741-747. [PubMed] [Google Scholar]

Como citar este artículo: Pérez-Ortiz V, Reyna-Villasmil E. Tumor Mülleriano mixto maligno peritoneal primario. Reporte de caso. ***Avan Biomed*** 2018; 7: 140-4.

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.

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**, 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, titulo 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 ingles**: 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 POWERTPOINT 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, titulo 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, titulo 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, titulo 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, titulo 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** ó **avanbiomed.idic@gmail.com**., **al momento de someter el manuscrito a la revista**

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 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**; 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. 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.

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 or avanbiomed.idic@gmail.com**., It should be sent when submitting the manuscript to the journal**

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.

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

Ética de las publicaciones & Declaración de mala praxis

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 per-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.

Avances en Biomedicina
Publicación Oficial del Instituto de Inmunología Clínica
Mérida-Venezuela
Volumen 7(2), Agosto 2018
Copyright: © ULA 2018
Depósito Legal: PPI201102ME3935
ISSN: 2477-9369

Tabla de contenido

ARTÍCULOS ORIGINALES

76-84 **Situación epidemiológica del virus de inmunodeficiencia humana en el estado Aragua, Venezuela. 2013-2016**
Epidemiological situation of the human immunodeficiency virus in Aragua state, Venezuela. 2013-2016
Pedro Escalona, Zulitza Pimentel, Luis Pérez-Ybarra, Moisés Córcega, Miguel Moreno, Carlos Román, Yaraceli Márquez, Pedro Rodríguez.

85-89 **Estudio de los efectos nocivos del consumo de refresco sobre el peso y glucosa de ratas sanas.**
Study of the harmful effects of consumption of carbonated beverages on the weight and glucose of healthy rats
Jorda Aleiria Albarrán-Melzer, Rebeca Estrella-Gómez, Crystell Guadalupe Guzmán-Priego, Manuel Eduardo Borbolla-Sala, Raúl Guzmán-León, Guadalupe del Carmen Baeza-Flores.

90-99 **Reacciones de los estudiantes del primer año de medicina en el estudio práctico de la anatomía con el cadáver ante la sala de disección y su influencia en el proceso de aprendizaje**
Reactions of the students of the first year of medicine in the practical study of the anatomy with the corpse before the dissection room and its influence on the learning process
Juan C Araujo-Cuauro.

REVISIONES Y ESTADO ACTUAL DEL PROBLEMA

100-111 **Pathophysiology of osteoporosis: genes, oxidative stress and immunopathogeny. A qualitative systematic review.**
Fisiopatología de la osteoporosis: genes, estrés oxidativo e inmunopatogenia. Una revisión sistemática cualitativa
José Ramón Vielma, David Picon, Luis Vicente Gutiérrez, Nelva Deyanira Lara.

CASOS CLÍNICOS

112-116 **Perforación tubárica 5 años después de la colocación histeroscopica del dispositivo de oclusión tubárica transcervical**
Tubal perforation 5 years after hysteroscopic placement of transcervical tubal occlusion device
Eduardo Reyna-Villasmil, Duly Torres-Cepeda

117-120 **The use of radiotherapy in Hereditary Angioedema Type 1- C1 Inhibitor deficiency**
Uso de radioterapia en Angioedema hereditario por déficit de C1 inhibidor tipo I
María del Pilar Lara de la Rosa. Amparo Conde Alcañiz. David Moreno Ramírez. Ana Illescas Vacas. Pedro Guardia Martínez

Avances en Biomedicina
Publicación Oficial del Instituto de Inmunología Clínica
Mérida-Venezuela
Volumen 7(2), Agosto 2018
Copyright: © ULA 2018
Depósito Legal: PPI201102ME3935
ISSN: 2477-9369

121-128 **Cardiopatía Congénita Compleja en Gestante: Doble Tracto de Salida del Ventrículo Derecho**
Complex Congenital Heart Disease in Pregnant: Double Outlet Right Ventricle
José Manuel Molina Sánchez , Luz Salazar

129-134 **Quiste epidermoide intradiploico parietal izquierdo. A propósito de un caso y revisión de la literatura.**
Intradiploic epidermoid cyst of the left parietal bone. A case report and literature review
Daniel Alberto Zambrano Lizcano, Elbert Oberto Reyes Graterol, Juan Pablo Chacín González, Berhioska Valentina Pérez Velásquez, Frances Stock, Pierina Petrosino Tepedino, Daniel Andrés Ramos Rubio

135-139 **Diagnóstico prenatal de interrupción aislada de vena cava inferior con continuación de la vena ácigos**
Prenatal diagnosis of isolated interruption of inferior vena cava with continuation of azygos vein
Eduardo Reyna-Villasmil, Duly Torres-Cepeda

140-144 **Tumor Mülleriano mixto maligno peritoneal primario. Reporte de caso**
Primary peritoneal malignant mixed Müllerian tumor. Case report.
Viorkis Pérez-Ortiz, Eduardo Reyna-Villasmil

145-146 **INSTRUCCIONES A LOS AUTORES**

147-148 **INSTRUCTIONS FOR AUTHORS**

149-150 **ÉTICA DE LAS PUBLICACIONES & DECLARACIÓN DE MALA PRAXIS/ PUBLICATION ETHICS & MALPRACTICE STATEMENT**