

Depósito legal pp 201202ZU4114



Revista Científica Hospital Coromoto

Vol. 2 N° 1

Enero~Junio 2013



Revista Científica Hospital Coromoto

*PUBLICACIÓN: SEMESTRAL. REVISTA ARBITRADA DE CARÁCTER MULTIDISCIPLINARIO
EN ESTUDIOS DE CIENCIAS DE LA SALUD. CONTRIBUCIONES OBJETO DE PUBLICACIÓN:
EDITORIALES, TRABAJOS ORIGINALES, CASOS CLÍNICOS Y REVISIONES*

Dr. Adel Al Awad

Editor

Dra. Melvis Arteaga de Vízcaino

Co-Editora

Lcdo. Víctor Salas

Asistente del Editor

Comité Editorial

Dr. Levy Mago

Dra. Elizabeth Borjas

Dra. Virginia Fernández

MgSc. Aida Souki

Dra. Odelis Díaz de Suárez

MgSc. Lisbeth Borjas



Subvencionada por: **PETRÓLEOS DE VENEZUELA SOCIEDAD ANÓNIMA (PDVSA)**
PETRÓLEOS DE VENEZUELA SERVICIOS DE SALUD SOCIEDAD ANÓNIMA
(PDV Servicios de Salud, S.A.)

☞ Esta revista fue impresa en papel alcalino ☞

*This publication was printed on acid-free paper that meets the minimum requirements
of the American National Standard for Information Sciences-Permanence for Paper
for Printed Library Materials, ANSI Z39.48-1984.*

D.R. © 2013 HOSPITAL COROMOTO

ISSN 2343-5860

Depósito legal pp 201202ZU4114

Diseño de Portada: JAVIER ORTIZ

Se terminó de imprimir en marzo de 2013

Tiraje: 500 ejemplares

en los talleres gráficos de Ediciones Astro Data, S.A.

Teléfono: (0261) 7511905. Fax: (0261) 7831345

E-mail: edicionesastrodata@cantv.net

Maracaibo, Venezuela



Revista Científica Hospital Coromoto

Volumen 2

Nº 1

Enero~Junio 2013

Contenido

EDITORIAL. Infección por VPH: tiempos de nuevas interpretaciones?	5
ARTÍCULOS	
ANTICUERPOS ANTI-C1q EN PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO Y PRESENCIA CLÍNICA DE NEFRITIS LÚPICA Anti-C1q Antibodies in Patients With Systemic Lupus Erythematosus and Clinical Presence of Lupus Nephritis <i>Greysi Virla, Ernesto García Macgregor, Jesús Virla Merchán, Mery Guerra Velázquez, Alexander Gómez, Maczy González</i>	11
QUISTE COLOIDE DEL TERCER VENTRÍCULO. PRESENTACIÓN DE 2 CASOS Y REVISIÓN DE LA LITERATURA Third Ventricle Colloid Cysts. Two Cases Reported and Review of the Literature <i>Olmedo Ferrer-O., Armando Hernández-P., Yenny Ferrer, Arelis Ferrer, Juan Diego Flores E; Yuseppi Ferrer, Marisol Cepeda, Daniel D. García E., Nubia Mackensie</i>	19
CONCENTRACIONES DE MAGNESIO SÉRICO E INTRAERITROCITARIO EN PACIENTES CON HIPERTENSIÓN ARTERIAL ESENCIAL Erythrocyte and Plasmatic Magnesium Levels in Patients With Hypertension <i>Yenny Ferrer Ocando, Carolina Luengo, Olmedo Ferrer Ocando, Juan Diego Flores Ferrer, Arelis Ferrer Ocando y María D. Márquez González</i>	25
PLASMA RICO EN PLAQUETAS COMO MEDIDA HEMOSTÁTICA EN PACIENTES CON HEMOFILIA (MARACAIBO-VENEZUELA) Platelet-Rich Plasma as a Hemostatic Measure in Patients With Hemophilia (Maracaibo, Venezuela) <i>Mariluz Benito Urdaneta, Marisol Benito Urdaneta, Melvis Arteaga-Vizcaíno, Cecilia Bernardoni-Socorro, Saul Pereira, Huel Albarbour</i>	33
INSTRUCCIONES A LOS AUTORES	



EDITORIAL

INFECCIÓN POR VPH: TIEMPOS DE NUEVAS INTERPRETACIONES?

ANYELO DURÁN^{1, 2},
NEREIDA VALERO¹

¹ Sección de Virología, Instituto de Investigaciones Clínicas "Dr. Américo Negrette". Universidad del Zulia.

² Cátedra de Bioquímica General Escuela de Bioanálisis, Facultad de Medicina, Universidad del Zulia.

Los virus del papiloma humano (VPH) o papilomavirus, son un grupo de más de 150 virus relacionados. Deben su nombre al hecho que algunos de sus tipos pueden causar verrugas o papilomas en su mayoría benignos; sin embargo, otros papilomavirus están relacionados con la aparición de ciertos tipos de cáncer y a los cuales se les ha clasificado como de alto, mediano y bajo riesgo, de acuerdo a su asociación o capacidad oncogénica. Entre los más de 150 tipos de VPH, más de 40 pueden transmitirse de una persona a otra por contacto sexual, que para propagarse no atiende distinciones de edad, raza, sexo o religión (1).

Casi 6 millones de infecciones genitales nuevas por VPH ocurren cada año en los Estados Unidos, mientras que según la Organización Panamericana de Salud (OPS) y otras entidades de jerarquía en salud pública, la prevalencia global del VPH en Latinoamérica y el Caribe oscila entre el 20 y el 30 por ciento en mujeres de 15 a 24 años. Luego decrece con la edad hasta los 50 años donde se registra un nuevo aumento (20%). Entre hombres, la tasa de infección es del 20% y se mantiene constante con la edad. La mayoría de las infecciones por VPH aparecen sin síntomas y

desaparecen sin algún tratamiento en el transcurso de unos años, mientras que en otras personas la infección persistente puede producir verrugas genitales o ciertos cambios en el cuello uterino, pero sin verdadera relevancia (VPH de bajo riesgo), o bien lesiones premalignas que a través de los años se pueden transformar en cáncer de cuello uterino (VPH de alto riesgo), conociéndose éstos últimos como la causa principal del cáncer de cuello uterino.

Esta patología ocupa el cuarto lugar en frecuencia entre todos los tipos de cáncer en América Latina, es la segunda causa más común de cáncer entre mujeres de 15 a 44 años y la segunda causa de muerte por cáncer en esta población, de hecho en Venezuela es, después del cáncer de mamá, la segunda causa de mortalidad femenina. Se ha descrito también que la infección por VPH de alto riesgo causa algunos cánceres de orofaringe, vulva, vagina y de pene (2, 3).

La forma más segura de eliminar el riesgo de una infección genital por VPH es abstenerse de cualquier contacto genital sin protección, con otra persona. Investigaciones indican que el uso correcto y constante del condón puede reducir la

transmisión de VPH entre parejas sexuales (4, 5). Sin embargo, ya que las partes no cubiertas por el preservativo pueden infectarse por el virus, los condones no pueden proporcionar una protección completa contra la transmisión de infecciones. Para quienes son activos sexualmente, una relación mutuamente monógama a largo plazo con una pareja no infectada, es la estrategia con más posibilidades de prevenir la infección genital por VPH (4). Sin embargo, es difícil determinar si una persona que ha sido sexualmente activa en el pasado está infectada en el presente.

La Administración de Alimentos y Drogas de los Estados Unidos (*Food and Drug Administration, FDA*) ha aprobado dos vacunas para prevenir la infección por VPH, las cuales son comercializadas: la tetravalente (VPH-4, frente a los tipos 6/11/16/18) y la bivalente (VPH-2, tipos 16/18), ambas son recombinantes y están compuestas por partículas semejantes a virus (VLP), formadas por las proteínas L1 de las cápsulas de los VPH y utilizan sales de aluminio como adyuvante. Las dos vacunas están aprobadas a partir de los 9 años de edad para la prevención de lesiones genitales precancerosas (cervicales, vulvares y vaginales) y cáncer cervical. La versión VPH-4 también está indicada para la prevención de verrugas genitales. Su acción está mediada por una doble respuesta inmunitaria: humoral, y en menor grado, celular. Parece que esta última es responsable, en parte, de la protección cruzada frente a otros tipos víricos y de la inmunidad a largo plazo (6).

Estas vacunas no han sido probadas lo suficiente durante el embarazo, por lo que no se deberán aplicar a mujeres embarazadas. Tampoco se ha comprobado que una de estas dos vacunas contra los VPH, proporcione protección completa contra la infección persistente por otros tipos de VPH, aunque hay datos iniciales que sugieren que ambas podrían proporcionar protección parcial contra algunos otros tipos de VPH que pueden causar cáncer de cérvix. De allí que se estima que cerca de 30% de los casos de cáncer de cuello uterino no podrán prevenirse con estas va-

cunas, de hecho ninguna de éstas impide otras enfermedades de transmisión sexual ni tratan la infección por VPH o el cáncer de cuello uterino, por ello es importante que las mujeres que recibían la vacuna sigan haciéndose exámenes selectivos de detección de cáncer de cuello uterino (5). El advenimiento de técnicas cada vez menos invasivas como la detección del ADN viral en orina, facilitara sin duda, esta pesquisa.

El cáncer de cuello uterino es un problema de salud pública sin un adecuado control en países en vías de desarrollo. Las vacunas profilácticas contra VPH constituyen una importante contribución para el control de esta enfermedad; pero mientras la eficacia de estas vacunas para prevenir lesiones cervicales preneoplásicas en condiciones experimentales es del 93% al 100%, la efectividad en condiciones rutinarias de los programas de salud pública es mucho menor y debe valorarse antes de su incorporación en los esquemas de vacunación. Su introducción requiere la preparación de dichos programas para cubrir la población de 9 a 14 años, la transición de los programas de seguimiento hacia la utilización de pruebas de ADN de VPH como base de la detección temprana, la implementación de sistemas de vigilancia de virus y biológicos, así como estrategias adecuadas de educación, con la premisa que es posible que haya cambios futuros en las recomendaciones para las mujeres que han sido vacunadas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Stanley M. Pathology and epidemiology of HPV infection in females. *Gynecologic Oncology* 2010; 117 (2 Suppl): 5–10.
2. Brankovi I, Verdonk P, Klinge I. Applying a gender lens on human papillomavirus infection: cervical cancer screening, HPV DNA testing, and HPV vaccination. *Int J EquityHealth* 2013; 12: 14.
3. Romanowski B. Long term protection against cervical infection with the human papillomavirus: review of currently available vaccines. *Human Vaccines* 2011; 7 (2): 161–169.



4. Wright TC, Stoler MH, Behrens CM, Apple R, Derion T, Wright TL. The ATHENA human papillomavirus study: design, methods, and baseline results. *Am J Obstet-Gynecol* 2012; 206: 1-11.
5. Brady, M. HPV Vaccine Recommendation, Committee on infectious diseases; *Pediatrics* 2012; 129: 602-605.
6. Tomljenovic L, Spinosa JP, Shaw CA. Human Papillomavirus (HPV) Vaccines as an option for preventing cervical malignancies: (How) effective and safe? *CurrPharm Des.* 2013; 19: 1466-1487.



ARTÍCULOS



ANTICUERPOS ANTI-C1q EN PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO Y PRESENCIA CLÍNICA DE NEFRITIS LÚPICA

Anti-C1q Antibodies in Patients With Systemic Lupus Erythematosus and Clinical Presence of Lupus Nephritis

GREYSI VIRLA^{1*}, ERNESTO GARCÍA
MACGREGOR¹, JESÚS VIRLA MERCHÁN¹,
MERY GUERRA VELÁZQUEZ¹,
ALEXANDER GÓMEZ¹, MACZY GONZÁLEZ²

¹Hospital Central "Dr. Urquinaona"
de Maracaibo-Venezuela.

²Escuela de Bioanálisis. Facultad de Medicina.
Universidad del Zulia. Venezuela.

* greysivirla@hotmail.com

RESUMEN

El objetivo del presente estudio fue determinar las concentraciones séricas del anti-C1q en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico (LES) con Nefritis Lúpica Activa (LES/NLA) y sin Nefritis Lúpica Activa (LES/SNLA). Se estudiaron 66 pacientes con LES atendidos en la consulta de Reumatología y Nefrología del Hospital Central "Dr. Urquinaona" de Maracaibo-Venezuela. Fueron distribuidos en 2 grupos: A: 22 con LES/NLA y B: 44 con LES/SNLA. Se determinó anti C1q en suero mediante método de inmunoensayo enzimático (ELISA). Se encontró que el 66% de los pacientes correspondió a LES/NLA; la edad promedio fue de $37,4 \pm 14,38$ años, el 93,9% eran mujeres. Se encontró que 14/22 casos (63,63%) de LES/NLA fueron seropositivos para anti C1q y solo de 10/44 (22,72%), resultando un total de 24/66 (36,36%) de los casos estudiados positivos para este anticuerpo, encontrándose la mayor positividad en los pacientes con LES/NLA (14/24 casos=58,33%); en el grupo de LES/SNLA (10/24 casos) la positividad fue del 41,67%. Se evidenció concentraciones anti C1q significativamente más elevadas en los pacientes con LES/NLA que en aquellos que no tenían nefritis activa ($p < 0,005$). Los resultados muestran que la frecuencia de anti C1q fue moderadamente elevada en los pacientes con LES pero mucho mayor en aquellos con NLA, así un resultado negativo podría sugerir la ausencia de NLA. Los anticuerpos anti-C1q están presentes en el suero de pacientes con NLA representan un marcador específico de lesión renal.

Palabras clave: Lupus Eritematoso Sistémico, anti-C1q, Nefritis Lúpica.

ABSTRACT

The objective of the present study was to determine serum concentrations of anti-C1q in patients who present Systemic Lupus Erythematosus (SLE), with active lupus nephritis (SLE/ALN) and without active lupus nephritis (SLE/WALN). 66 patients with SLE were studied and treated in the Nephrology and Rheumatology unit "Dr. Urquinaona" Central Hospital, Maracaibo, Venezuela. They were divided into 2 groups: A: 22 with SLE/ALN and B: 44 with SLE/WALN. The presence of anti-C1q in serum was determined using the Enzyme ImmunoAssay (ELISA) method. It was found that the average age was 37.4 ± 14.38 years, 93.9% were women and 66% of the patients presented SLE/ALN. Anti-C1q resulted positive in 24 of 66 (36.36%) cases with SLE, being more positivity in patients with SLE/ALN of 63,63% (14/22 cases), while in the group of SLE/WALN was 41.67 (10/24 cases). Anti C1q concentration was significantly more elevated in the Group of SLE/ALN ($p < 0.005$) than in those who did not have active nephritis. The results show a frequency of anti-C1q moderately elevated in patients with SLE, being higher in those with ALN, so a negative result could suggest the absence of ALN. The antibodies anti-C1q presents in the serum of patients with ALN represent a specific marker of renal injury.

Keywords: Systemic lupus erythematosus, anti-C1q autoantibodies, lupus nephritis.

INTRODUCCIÓN

El Lupus Eritematosos Sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune que involucra múltiples sistemas orgánicos, caracterizada por la producción de autoanticuerpos (incluidos en los criterios de clasificación de LES y considerados útiles en el diagnóstico del mismo) como los anticuerpos antinucleares (ANA), anti-Sm, anti-DNA de doble cadena, entre otros, y la formación de complejos inmunes (1). La relación patogénica entre varios autoanticuerpos, la presencia de complejos inmunes y los síntomas y signos de LES, no está totalmente esclarecida.

Un interesante aspecto en la búsqueda de tal relación es la publicación de estudios que muestran desarrollo de LES o síndromes parecidos al LES, asociados con la deficiencia hereditaria de ciertos componentes de la vía clásica del complemento (2); esto ha provocado gran interés en el ámbito mundial en la investigación de autoanticuerpos contra muchos de los componentes del complemento, lo que indica que la disfunción del complemento puede estar involucrada en la patogenia de estos desórdenes.

Uno de los factores de riesgo para desarrollar LES se describe en pacientes con deficiencia hereditaria de C1q, el primer componente de la vía clásica del complemento cuya función principal es eliminar complejos inmunes de los tejidos y contribuir con la apoptosis celular (3). Esto sugiere la posibilidad que los autoanticuerpos contra los elementos del complemento, especialmente C1q, pueden contribuir al desarrollo de los síntomas de LES por interferencia en las funciones de esta molécula causando deficiencias en la eliminación de los complejos inmunes (4). Consistente con esta posibilidad, los anticuerpos contra el C1q se encuentran en 34–47% aproximadamente de la población con Lupus (2, 5).

Por otro lado, la glomerulonefritis es el mayor determinante del curso y pronóstico del LES, que es clínicamente evidente entre 40 a 85% de estos pacientes (6). Muchos autoanticuerpos especialmente el dirigido contra el ADN de doble cadena (anti-dsADN), parecen jugar un papel importante en la inducción de inflamación glomerular. Las concentraciones de anti-dsADN y la hipocomplementemia se asocian a enfermedad activa (7); sin embargo, no puede distinguirse claramente en-



tre la actividad renal y la de otros sistemas (2, 5, 8). Además, estos anticuerpos pueden encontrarse con relativa frecuencia en pacientes con enfermedad clínicamente inactiva y sin presencia de nefritis (9), por lo que la baja especificidad de estos marcadores biológicos en exacerbaciones renales, conduce a la búsqueda de otros autoanticuerpos que contribuyan al diagnóstico de nefritis y daño renal en LES.

Con pocas excepciones, el anticuerpo anti-C1q claramente se asocia directamente a enfermedad renal activa en LES y especialmente en las formas proliferativas de la glomerulonefritis (2, 5, 10-13). Así mismo, se ha postulado la probabilidad que en ausencia de anticuerpo anti-C1q no exista evidencia de nefritis lúpica (14, 15), por lo que tampoco serían detectables en los pacientes con remisión inducida por el tratamiento, aportando un valor predictivo negativo para la presencia de nefritis lúpica.

Algunos investigadores han propuesto la monitorización de anticuerpos anti-C1q como una herramienta de gran valor en el manejo clínico de pacientes con LES, como un marcador biológico no invasivo de enfermedad renal (13, 16). El objetivo de la presente investigación fue determinar las concentraciones séricas de anticuerpos anti-C1q en pacientes con LES con nefritis lúpica (NL) y sin esta (SNL).

MATERIAL Y MÉTODOS

El diseño de esta investigación es cuasi-experimental, explicativo, prospectivo y longitudinal. La muestra fue escogida de manera no probabilística e intencionada y correspondió a 66 pacientes, quienes cumplían los siguientes criterios de selección: diagnóstico de LES realizado sobre la base de la presencia de 4 o más de los criterios establecidos para LES en 1982 (17), mayores de 18 años, de ambos sexos, atendidos en la consulta de Reumatología y Nefrología del Hospital Central "Dr. Urquinaona" de Maracaibo-Venezuela. Para disminuir el sesgo, estos fueron incluidos según el orden de llegada a la consulta y que cumplie-

ran a cabalidad con los criterios de selección. Se excluyeron los pacientes que estuvieran en el programa de diálisis, con otra enfermedad inmunológica o con patología renal no lúpica establecida.

Los pacientes fueron distribuidos en 2 grupos: grupo A: 22 con diagnóstico de LES y Nefritis Lúpica (33,33%) y grupo B: 44 (66%) con LES sin Nefritis Lúpica.

En cada uno de los pacientes se investigó los datos correspondientes a los hallazgos de la biopsia renal, proteinuria y depuración de Creatinina en orina de 24 horas, promedio de filtrado glomerular calculado con la fórmula de Cockcroft-Gault (18). La determinación de actividad o inactividad renal de la enfermedad se determinó con el "Score BILAG Renal" (19).

Para la determinación de antiC1q en suero se utilizó un Kit de inmunoensayo enzimático (ELISA) (20) comercialmente disponible, elaborado por Laboratorios Diagenics, Milton Keynes, UK; y se midió la reacción en el equipo Titertek Multiscan MC, de Flow Laboratories, Herts, UK; las densidades ópticas se convierten a unidades (UI) y se registraron según las concentraciones estándar del fabricante.

A todos los pacientes se les informó sobre los objetivos y alcances de la investigación y se les solicitó por escrito su consentimiento para participar en el estudio. De igual forma, se solicitó la aprobación del comité de ética de la institución hospitalaria participante.

Para el análisis de los datos se utilizó Chi² y la t de student, y se consideró $p < 0,05$ como la menor significancia estadística.

RESULTADOS

Al analizar los resultados obtenidos en los 66 pacientes estudiados se encontró una edad promedio de $37,4 \pm 14,38$ años, con predominio del sexo femenino con el 93,93% (62 casos). Se observó que la NLA estuvo presente en el 33,33% (22 Pacientes). El 63,64% (42 casos) de los pa-

cientes con LES investigados fueron seronegativos para el antiC1q; mientras que la mayor seropositividad (58,33%) se observó en 14 casos con NLA y solo en 10 (41,67%) para aquellos sin SNLA (Tabla 1).

En la Tabla 2 se compara el resultado obtenido del anti-C1q sérico realizado en los pacientes con LES estudiados y se encontró diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,001$), donde predominó el grupo de pacientes con NLA con el 63,63% (14/22) y solo el de 22,72% (10/44) para el grupo SNLA.

Al analizar las concentraciones séricas de anti-C1q presentes en los pacientes con LES seropositivos para este anticuerpo, se evidenció que aquellos con NLA presentaron valores más altos que los pacientes SNLA. Los valores más elevadas se observaron en los pacientes con NLA, encontrándose las concentraciones consideradas eleva-

das en $526,01 \pm 67,53$ U/ml (8/14 casos) y las consideradas intermedios en $129,36 \pm 21,19$ (6/14 casos), con una diferencia significativa de al compararlas con las mismas concentraciones en los casos con diagnóstico de LES pero SNLA ($p < 0,001$ y $p < 0,005$ respectivamente), como se observa en la Tabla 3.

DISCUSIÓN

La mayoría de los autores reportan que el anticuerpo anti-C1q se correlaciona fuertemente con la nefritis del LES; el por qué algunos de éstos pacientes desarrollan nefropatía lúpica, no está esclarecido, pero se sabe que aquellos que la desarrollan tienen generalmente altos niveles de anticuerpos anti-DNAs. Sin embargo, ni siquiera los altos niveles de anticuerpos anti-DNAs relacionados con nefritis lúpica, pueden distinguir

TABLA 1

DATOS DE LOS PACIENTES ESTUDIADOS CON DIAGNÓSTICO DE LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO (LES), ATENDIDOS EN EL HOSPITAL CENTRAL "DR. URQUINAONA" DE MARACAIBO-VENEZUELA

- Número pacientes con LES estudiados: 66
- Edad: $37,4 \pm 14,38$ años
- Sexo:
 - o Femenino: 62 (93,93%)
 - o Masculino: 4 (6,07%)
- Nefritis Lúpica Activa (NLA):
 - o Presente: 22 (33,33%)
 - o Ausente: 44 (66,67%)
- Con anti C1q:
 - o Positivos: 24 (36,36%):
 - √ LES con NLA: 14 (58,33%)
 - √ LES sin SNLA: 10 (41,67%)
 - o Negativos: 42 (63,64%):
 - √ LES con NLA: 8 (19,05%)
 - √ LES sin NLA: 34 (80,95%)



TABLA 2
COMPARACIÓN DE LOS RESULTADOS OBTENIDOS SOBRE EL ANTICUERPO ANTI-C1Q EN LOS 66
PACIENTES ESTUDIADOS CON DIAGNÓSTICO DE LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO,
SEGÚN LA PRESENCIA O NO DE NEFRITIS LÚPICA ACTIVA (NLA)

Resultado de Anti-C1q	Con NLA n= 22 (33,33%)	Sin NLA n= 44 (66,66%)	p
Positivo n= 24 (36,36%)	14 (63,63%)	10 (22,72%)	< 0,001
Negativo n= 42 (63,64%)	8 (36,36%)	34 (77,27%)	

n= número de casos.

TABLA 3
CONCENTRACIÓN DEL ANTICUERPO ANTI-C1Q EN LOS PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO
SISTÉMICO (LES) CON NEFRITIS LÚPICA ACTIVA (NLA) Y SIN EVIDENCIA DE NEFRITIS
LÚPICA ACTIVA (SNLA)

PACIENTES CON LES y ANTI C1q POSITIVO (n=24)	CONCENTRACIÓN DE ANTI-C1Q (U/ml) PROMEDIO ± DESVIACIÓN ESTÁNDAR (RANGO MÍNIMO – MÁXIMO)	
	INTERMEDIA (n= 14)	ALTA (n= 10)
NLA (n= 14)	129,36 ± 21,19 (91,12 - 152,41) (n= 6)	526,01 ± 67,53 (409,49 - 595,0) (n= 8)
SNLA (n= 10)	95,16 ± 2,02 (44,75 - 79,83) (n= 8)	327,43 ± 27,82 (299,6 - 355,25) (n= 2)
p	0,001	0,005

n= representa número de casos.

claramente las recaídas renales y las extrarrenales (2, 5, 10). Por otra parte, el anticuerpo anti-DNAds también puede ser encontrado con un relativo alto porcentaje en enfermedad inactiva y en pacientes sin nefritis (21), por esta razón se ha demostrado en diversos estudios, la fuerte correlación de anti-C1q en nefritis lúpica activa (22).

El anti-C1q se ha encontrado en el suero del 30 al 60% de los pacientes con LES y su presencia se asocia con complicaciones renales (14, 23). Más importante ha sido su correlación con enfermedad renal activa en LES, con una sensibilidad de 44-100% y especificidad de 70-92% (5, 14). De igual forma

muchos estudios han sugerido que un incremento en sus concentraciones puede predecir las recaídas renales en nefritis lúpica (23, 10).

En esta investigación se evidenció que los pacientes estudiados con diagnóstico de LES, mostraron positividad para el anti C1q coincidiendo con los hallazgos presentados por Seelen y cols. (2) en el que demostraron una prevalencia de anti-C1q en suero del 30-48 % en los pacientes lúpicos. El porcentaje de pacientes con LES que presentaron positividad para anti-C1q y que pertenecían al grupo de nefritis lúpica activa mostraron valores ligeramente menores que los descritos por Marto y cols.

(12) quienes señalan el 74% de prevalencia; pero en los pacientes sin esta patología renal los valores son discretamente mayores a los observados en nuestra investigación (32% vs 22,72%). Cabe destacar que una cantidad elevada de anti-C1q se ha demostrado en el suero de pacientes sin evidencia clínica de nefritis lúpica, en un tiempo de 2 a 6 meses antes de presentar una recaída renal de la enfermedad (14, 23, 10).

Otros autores también señalan que los pacientes con nefritis lúpica activa y niveles de anti-C1q negativo, han tenido una larga evolución de la enfermedad renal, y afirman sobre el posible rol que juega el tratamiento inmunosupresor que han recibido en el pasado (24). Estas podrían ser algunas de las razones por las que se encontraron en este estudio, niveles bajos de anti-C1q en una porción de pacientes con nefritis lúpica clínicamente activa. Otra posible explicación para la presencia de falsos negativos, es la mostrada por Gunnarsson y Cols. (25), quienes realizaron un estudio longitudinal en 21 pacientes con LES y nefritis activa y encontraron en todas las biopsias renales realizadas, nefritis proliferativa y altas concentraciones de anti-C1q en tejido renal, aunque no todos tenían anti-C1q positivo en suero.

También se ha demostrado que el anti-C1q tiene una elevada prevalencia en las biopsias de tejido renal con nefritis lúpica activa y su ausencia podría traducir la ausencia de nefritis lúpica (26), coincidente con los hallazgos obtenidos en este estudio en el que la gran mayoría de los pacientes negativos para anti-C1q no tenían evidencia clínica de actividad renal, cercano a lo reportado por Trendelenburg y cols. (26) que le otorga un 97,8% como valor predictivo negativo, 70,3% de especificidad y 68.2% de valor predictivo positivo.

Es importante destacar que la verdadera prevalencia de anti-C1q en pacientes con LES y NLA permanece controversial (27). Algunos estudios clínicos muestran un valor predictivo negativo para la aparición de nefritis y positividad para antiC1q en casi el 100% de los casos (14). Sin em-

bargo, un estudio en el 2002 describe solo 11 de 18 pacientes (61,11%) con nefritis lúpica proliferativa (28). Esta variación podría ser explicada entre otras causas, porque se desconoce el momento en la evolución de la enfermedad en el cual se determina este anticuerpo y su relación con la alteración renal, una inadecuada estandarización de la técnica y finalmente los definitivos valores considerados como positivos (26).

En ese sentido, las concentraciones consideradas como positivas varían entre los autores, por lo que es importante señalar, que el considerar un alto "cut-off" en la lectura de las muestras para anti C1q, podría arrojar un elevado número de falsos negativos; por ello, se han desarrollado estudios multicéntricos con el fin de lograr un consenso en estos valores (12, 29). Trendelenburg y cols. (26) toma como valor referencial para considerar una muestra como positiva 40 U/ml, y no la que señala el Kit comercial, tal como lo hacen otros autores quienes consideran entre 15 y 18 U/ml (27).

En esta investigación se consideró un valor de anti-C1q ≥ 40 U/ml como positivo, tal como lo describen Trendelenburg y cols. (26) quienes mostraron que sujetos con LES y sin nefritis clínicamente activa, los valores positivos fueron menores que en los pacientes con nefritis clínicamente activa y en todos los casos fueron significativamente altos. Pero si se consideran los valores dados por el laboratorio del Kit comercial que utilizamos (18,99 U/ml) el número de seropositivos sería considerablemente mayor, pudiendo arrojar falsos positivos.

Es importante tomar en consideración que el 25% de los pacientes tienen nefritis lúpica en el momento que se realiza el diagnóstico de LES; de igual manera se describe que hasta el 60% de los adultos y el 80% de los niños desarrollarán nefritis lúpica en el curso de la enfermedad (22). Por lo antes descrito, existe la necesidad de conocer y monitorear la presencia de este anticuerpo, que es útil y con valor pronóstico para la instalación de una adecuada terapéutica, con el fin de retra-



sar o, aún mejor, evitar la aparición de esta patología renal.

En resumen, los presentes resultados muestran una frecuencia de anti-C1q moderadamente elevada en los pacientes con LES, siendo mucho mayor en aquellos con nefritis lúpica clínicamente activa; de tal forma que un resultado negativo podría sugerir ausencia de nefritis lúpica activa. Los datos soportan la hipótesis en la cual se señala que los anticuerpos anti-C1q están presentes en el suero de pacientes con nefritis lúpica activa, en comparación con los pacientes sin nefritis lúpica activa, representando un fuerte marcador de lesión.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Schiffenbauer J, Hahn B, Weisman M, Simon L. Biomarkers, surrogate markers, and design of clinical trials of new therapies for systemic lupus erythematosus. *Arthritis & Rheumatism* 2004; 50: 2415–2422.
- Seelen M, Trouw L, Daha M. Diagnostic and prognostic significance of anti-C1q antibodies in systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2003; 12: 619–624.
- Alport M. Advances in Immunology: Complement. *N Engl J Med* 2001; 344:1058–1066.
- Delves P, Roitt I. Advances in Immunology: The Immune System. *N Engl J Med* 2000; 343:108–117.
- Moroni G, Trendelenburg M, Del Papa N. Anti-C1q antibodies may help in diagnosing a renal flare in lupus nephritis. *Am J Kidney Dis* 2001; 37: 490–498.
- Rahman A, Isenberg D. Mechanisms of Disease. Systemic Lupus Erythematosus. *N Engl J Med* 2008; 358: 929–39.
- Ricik D, Hung-Park M, Sedor J. Glomerulonephritis. *N Engl J Med* 1998; 339: 888–899.
- Mannik M, Merrill C, Stamps L, Wener M. Multiple autoantibodies form the glomerular immune deposits in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2003; 30: 1495–1504.
- Trouw L, Seelen M, Duijs J, Benediktsson H, Van Kooten C, Daha M. Glomerular deposition of C1q and anti-C1q antibodies in mice following injection of antimouse C1q antibodies. *Clin Exp Immunol* 2003; 132: 32–39.
- Coremans I, Spronk P, Bootsma H. Changes in antibodies to C1q predict renal relapses in systemic lupus erythematosus. *Am J Kidney Dis* 1995; 26: 595–601.
- Oelzner P, Deliyka B, Funfstuck R, Hein G, Herrmann D, Stein G. Anti-C1q antibodies and antiendothelial cell antibodies in systemic lupus erythematosus relationship with disease activity and renal involvement. *Clin Rheumatol* 2003; 22: 271–278.
- Marto N, Bertolaccini M, Calabuig E, Hughes G, Khamashta M. Anti-C1q antibodies in nephritis: correlation between titres and renal disease activity and positive predictive value in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2005; 64 (3): 444–448.
- Bagavant H, Deshmukh U, Gaskin, Fu S. Lupus Glomerulonephritis Revisited 2004: Autoimmunity and End-Organ Damage. *Scandin Journal of Immunol* 2004; 60: 52–63.
- Trendelenburg M, Marfurt J, Gerber I. Lack of occurrence of severe lupus nephritis among anti-C1q autoantibody-negative patients. *Arthritis Rheum* 1999; 42:187–188.
- Fremaux-Bacchi V, Noel L, Schifferli J. No lupus nephritis in the absence of anti-C1q autoantibodies? *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 2041–2043.
- Holers V. Anti-C1q autoantibodies amplify pathogenic complement activation in systemic lupus erythematosus. *J Clin Invest* 2004; 114: 616–619.
- Tan EM, Cohen AS. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982; 25: 1271–1277.
- Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976;16: 31–41.
- Symmons DP, Coppock JS, Bacon PA et al. Development and assessment of a computerized index of clinical disease activity in systemic lupus erythematosus. Members of the British Isles Lupus Assessment Group (BILAG). *Q J Med* 1988; 79: 927–37.
- Engvall E, Perlman P. Immunosorbent Assay. *Immunochem* 1970; 8 (9): 871–874.
- Sinico R, Radice A, Ikehata M, Giammarresi G, Corace C, Arrigo G, Bollini B, Livecchi M. Anti-C1q autoantibodies in lupus nephritis prevalence and clinical significance. *Ann NY Acad Sci* 2005; 1050: 193–200.
- Reyes Rosano MA. Nefropatía Lúpica. *Bol Med* 2004; 1 (3): 15–21.
- Siegert C, Daha M, Tseng M, Coremans I, Van Es L, Bredveld F. Predictive value of IgG autoantibodies against C1q for nephritis in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 1993; 52: 851–856.
- Ronneld J, Huang YH, Norrlander T, Rogberg S, Nilsson B, Gustafsson R, et al. Short-term kinetics of the humoral anti-C1q response in SLE using the ELISPOT

- method: fast decline in production in response to steroids. *Scand J Immunol* 1994; 40: 243-50.
25. Gunnarsson I, Ronnelid J, Huang YH. Association between ongoing anti-C1q antibody production in peripheral blood and proliferative nephritis in patients with active systemic lupus erythematosus. *Br J Rheumatol* 1997; 36: 32-37.
26. Trendelenburg M, Lopez-Trascasa M, Potlukova E, Moll S, Regenass S, Fremeaux-Bacchi V, Martinez-Ara J, Jan-cova E, Picazo M, Honsova E, Tesar V, Sadallah S, Schifferli J. High prevalence of anti-C1q antibodies in biopsy-proven active lupus nephritis. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 3115-3121.
27. Horak P, Hermanova Z, Zadrazil J, et al. C1q complement component and antibodies reflect SLE activity and kidney involvement. *Clin Rheumatol* 2005; 26:1-5.
28. Gunnarsson I, Sundelin B, Heimbürger M, et al. Repeated renal biopsy in proliferative lupus nephritis—predictive role of serum C1q and albuminuria. *J Rheumatol* 2002; 29:698-699.
29. Kozyro I, Perahud I, Sadallah S, et al. Clinical value of autoantibodies against C1q in children with glomerulonephritis. *Pediatrics* 2006; 117: 1663-1668.



QUISTE COLOIDE DEL TERCER VENTRÍCULO. PRESENTACIÓN DE 2 CASOS Y REVISIÓN DE LA LITERATURA

Third Ventricle Colloid Cysts. Two Cases Reported and Review of the Literature

**OLMEDO FERRER-O.^{1, 2*}, ARMANDO
HERNÁNDEZ-P.¹, YENNY FERRER³,
ARELIS FERRER⁴, JUAN DIEGO FLORES F.⁵;
YUSEPPI FERRER¹, MARISOL CEPEDA¹,
DANIEL D. GARCÍA F.⁵, NUBIA MACKENSIE²**

¹ *Postgrado de Neurología. Facultad de Medicina.
Universidad del Zulia.*

² *Instituto de Investigaciones Biológicas. Facultad
de Medicina. Universidad del Zulia-Venezuela.*

³ *Departamento de Salud Pública Integral.
Facultad de Medicina. Universidad del Zulia.*

⁴ *Cátedra de Ciencias Sociales. Facultad de
Odontología LUZ.*

⁵ *Escuela de Medicina Facultad de Medicina LUZ.*

* olferrer@hotmail.com

RESUMEN

Los quistes coloides del tercer ventrículo son tumoraciones que representan el 1% de los tumores cerebrales. Los síntomas clínicos pueden ser intermitentes, resolverse por sí solos o no específicos. La imagen más comúnmente observada es una masa redondeada localizada en el tercer ventrículo. La necesidad de tratamiento es ampliamente admitida, pero el mayor factor que predice la dificultad de los procedimientos percutáneos, es la alta viscosidad del contenido del quiste. En el presente estudio se presentan dos casos clínicos correspondientes a 2 mujeres adultas, con una tumoración intracraneal, de localización intraventricular, habitualmente sanas, quienes refirieron cefalea; una de ellas además presentó vómito y edema de papila. La imagen de RM reportó imagen hipointensa en T1 e hiperintensa en T2. En ambos casos se practicó excéresis total de la lesión quística, siendo la evolución postoperatoria inmediata satisfactoria. La característica histológica de la masa extraída fue compatible con un quiste coloide, que corroboró el diagnóstico clínico. Nuestros casos clínicos están ubicados dentro del grupo de pacientes asintomáticos donde la lesión había pasado inadvertida hasta que se produjo el inicio de los síntomas, con la consiguiente obstrucción aguda del sistema ventricular, hidrocefalia e hipertensión endocraneana, resultando con buena evolución postquirúrgica. Se recomienda realizar a todo paciente con quiste coloide del tercer ventrículo, pruebas neuropsicológicas para la memoria, a fin de detectar si en esos pacientes existe alteración de la misma.

Palabras clave: Quiste Coloide, Tercer Ventrículo, Cefalea, Hipertensión Endocraneana, Resonancia Magnética.

ABSTRACT

Colloids cysts of the third ventricle are tumors that represent 1% of brain neoplasm. Clinical symptoms may be intermittent, non-specific or self-resolving. The most commonly observed imaging is a rounded mass in the third ventricle. The need for treatment is widely accepted, but the biggest factor that predicts the difficulty of percutaneous procedures, is the high viscosity of the contents of the cyst. This study presents two clinical cases of intracranial tumors with intra-ventricular localization, in two usually healthy women who reported intermittent headaches. One of them also presented vomiting and papilledema. Magnetic Resonance (MR) imaging reported a hypointense imaging in T1 and hyperintense in T2. In both cases, total exeresis of the cystic lesion was practiced, and the immediate postoperative evolution was satisfactory. The histological characteristic of the extracted mass showed a colloid cyst that corroborated the clinical diagnosis. Our clinical cases are located within the group of asymptomatic patients where the lesion had passed unnoticed until the onset of symptoms, with consequent acute occlusion of the ventricular system, hydrocephalus and endocranial hypertension, resulting hypertension with good postoperative evolution. Post-surgical evolution was good. It is recommended to all patients with colloid cyst of the third ventricle, memory neuropsychological tests, in order to detect whether memory alteration exists in those patients..

Key words: Colloid cyst, third ventricle, headache, intra-cranial hypertension, magnetic resonance.

INTRODUCCIÓN

El Quiste Coloide del Tercer Ventrículo es una lesión benigna que ocurre aproximadamente en 3 individuos por millón por año (1); la incidencia se calcula en 0,5% a 1% de los tumores primarios del cerebro y entre 15 a 20% de las masas intra-ventriculares (2, 3, 4, 5, 6).

En la mayoría de los casos está ubicado en el interior del tercer ventrículo, en la proximidad del agujero de Monro. Su tamaño varía de 1 a 4 cm de diámetro, con forma oval o redonda, de superficie lisa, conteniendo una sustancia coloidal de viscosidad variable (4, 5, 6).

Este tumor debe sospecharse en pacientes que presentan cefalea intermitente o acentuada, que puede ser modificada en ocasiones por la postura; en algunos casos se describe crisis de cefalea, obnubilación mental, incontinencia o marcha inestable. La hidrocefalia crónica o progresiva puede ser el resultado de una obstrucción intermitente del quiste coloide sobre el agujero de Monro, o

producir un estado de coma y hasta la muerte si esta obstrucción es completa (5, 7, 8, 9).

Los síntomas de este quiste pueden presentarse a cualquier edad, pero ocurre principalmente en la infancia tardía o en la edad adulta temprana (8); sin embargo, con mayor frecuencia se ha observado en adultos, teniendo igual prevalencia tanto en el sexo femenino como en el masculino (2,6).

El diagnóstico puede verificarse por Tomografía Axial Computarizada (TAC) o Resonancia Magnética (RM) (3) y para el tratamiento se establecen varias opciones que van desde la resección quirúrgica, derivación ventrículo peritoneal del LCR, hasta aquellos que permiten la descompresión ocasionada por el quiste, como son la aspiración esterotáxica o la técnica endoscópica (6, 9, 10).

A continuación se presentan los hallazgos clínicos y radiológicos de 2 pacientes con diagnóstico de Quiste Coloide del Tercer Ventrículo, atendidos en el Servicio de Neurología del Hospital Universitario de Maracaibo, en el occidente de Venezuela.

CASOS CLÍNICOS

CASO Nº 1

Paciente femenina de 37 años de edad, quien refiere como motivo de consulta que 3 días antes presentó cefalea de aparición brusca, de moderada intensidad, la cual fue aumentando, localizada en región occipital después de una maniobra de valsalva.

Como antecedentes personales y familiares se recogió cefalea occipital de 2 años de evolución de moderada intensidad, que calmaba con analgésicos comunes (no significativa para la paciente). Niega otros antecedentes de importancia personales y familiares.

Al examen físico, se observó paciente en buenas condiciones generales, con tensión arterial en 110-70 mmHg, frecuencia cardíaca 90 por minuto, frecuencia respiratoria 18 por minuto. Al examen neurológico se encontró consciente y orientada. Sensibilidad, pares craneales, fuerza muscular, marcha y coordinación motora: sin anormalidades. Reflejos miotáticos: simétricos y normales. Cuello: sin signos de irritación meníngea. Resto del examen físico: normal.

El diagnóstico de ingreso fue Hemorragia Subaracnoidea Primaria, por la aparición de cefalea brusca mediada por maniobra de valsalva, a pesar de no existir signos de irritación meníngea. Se solicitó Tomografía Axial Computarizada (TAC) simple, la cual reveló hidrocefalia simétrica a expensas de ventrículos laterales y del tercer ventrículo, edema cerebral difuso y una imagen anormal intertalámica, sin características específicas (Figura 1). En busca de definir esa lesión intraventricular, se decidió solicitar Resonancia Magnética (RM), la cual mostró imagen hipointensa en T1, redondeada, localizada en la parte distal del tercer ventrículo e hiperintensa en T2 y por las características y ubicación correspondió con el diagnóstico de quiste coloide del tercer ventrículo e hidrocefalia obstructiva secundaria.

El tratamiento seleccionado por el Servicio de Neurocirugía fue la exéresis total de la lesión quí-

tica, siendo la evolución postoperatoria inmediata satisfactoria. La característica histológica de la masa extraída fue compatible con un quiste coloide, que corroboró el diagnóstico clínico.

CASO Nº 2

Paciente femenina de 39 años de edad, quien 20 días antes de su evaluación, presentó cefalea de fuerte intensidad, localizada en región temporo-occipital, acompañada de vómito, por lo que consulta a este centro hospitalario.

Niega antecedentes personales y familiares, de importancia.

Al examen físico se observó paciente en buenas condiciones generales, con Tensión Arterial en 110-70 mmHg, frecuencia cardíaca 68 por minuto, frecuencia respiratoria 16 por minuto. Al examen neurológico se encontró consciente y orientada. Sensibilidad: sin alteraciones; pares craneales: papiledema, con pupilas isocóricas y normoreactivas; fuerza muscular, marcha y coordinación motora: sin anormalidades. Reflejos miotáticos: simétricos y normales. Cuello: sin signos de irritación meníngea. Resto del examen físico: normal.

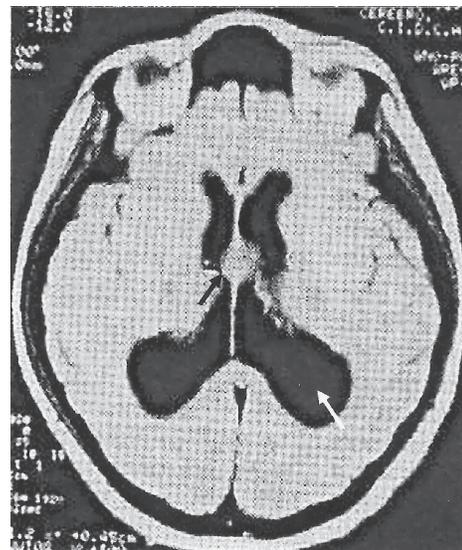


FIGURA 1
Tomografía Axial Computadorizada Simple de paciente con quiste Coloide del Tercer Ventrículo: Hidrocefalia simétrica bilateral (Flecha blanca) e imagen anormal intertalámica (Flecha negra).

El diagnóstico de ingreso fue Síndrome de Hipertensión Endocraneana, por la aparición de cefalea, vómito y papiledema. Se solicitó RM en busca de lesión estructural, donde se evidenció imagen hipointensa en T1 e hiperintensa en T2 (Figura 2) en el tercer ventrículo, por las características y ubicación se corresponde con el diagnóstico de quiste coloide del tercer ventrículo e hidrocefalia obstructiva secundaria.

La terapia seleccionada, al igual que en el caso anterior, fue la exéresis total de la lesión quística con una evolución postoperatoria satisfactoria. El estudio histológico de la masa extraída fue compatible con un quiste coloide del tercer ventrículo.

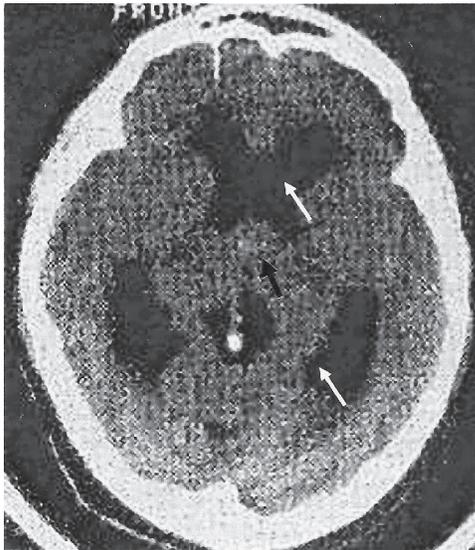


FIGURA 2
Resonancia Magnética Cerebral en paciente con Quiste Coloide del Tercer Ventrículo: Imagen hiperintensa en el tercer ventrículo (Flecha Negra) e Hidrocefalia obstructiva secundaria (Flecha Blanca).

DISCUSIÓN

El Quiste Coloide del Tercer Ventrículo es un tumor intracraneal infrecuente con relación a otros tipos histológicos. Puede presentarse entre la 3 y 5 década de la vida (8). Los casos presentados en nuestro trabajo se encuentran dentro del rango usual (37 y 39 años, respectivamente), similar a lo descrito por Armao y col. en el 2000

(11), por Saravia y col. en el 2004 (12) y Syms y col. en el 2011(6). La mortalidad está calculada en 12% de los casos (5, 13).

La cefalea ocurre entre el 68% y 100% de los pacientes y es, a menudo, la causa de la consulta médica. Esta cefalea se caracteriza por ser breve (de segundos a minutos), que puede ser exacerbada o disminuida por el cambio de posición (14), tal y como mostraron los 2 pacientes aquí descritos. Es importante destacar que uno de estos pacientes además manifestó vómitos y en él se observó papiledema manifestación indicativa de hipertensión endocraneana. Similares hallazgos han sido observados por Desai y colaboradores (14), quienes describen 105 casos donde el síntoma más común después del dolor de cabeza, fue el papiledema, pero también encontró alteraciones de la memoria. Roldan y colaboradores en el 2003, evidenció cefalea y papiledema (15). Grasu y col. reportan un caso en el 2011 donde el paciente también presentó además de cefalea, alteraciones de la memoria, conducta y posteriormente hidrocefalia (16). Otros autores han encontrado diplopía, déficit motor, incontinencia urinaria e hidrocefalia, como otras formas de presentación del quiste coloide (1, 6, 15, 16, 18).

Pollock y colaboradores en el año 2000 (19) realizaron un estudio en 155 pacientes con diagnóstico de quiste coloide y encontraron que el 44% de estos no mostraron síntomas; de igual manera, De Witt y colaboradores en el año 2002 (20), señalan que algunos pacientes pueden ser asintomáticos; este comportamiento pudiera ser explicado por un crecimiento gradual del quiste que no obstruye la circulación del LCR. En estos casos si el quiste detiene su crecimiento, el paciente no muestra manifestaciones clínicas y el diagnóstico puede ser el resultado de un hallazgo observado a través de estudio de imágenes.

Se ha reseñado la presencia familiar de quiste coloide del tercer ventrículo asintomático (21, 22); al respecto, se describe este quiste en una madre y sus dos hijas diagnosticadas por neuroimágenes; en estas no se pudo evidenciar altera-



ción cromosómica, pero los autores sugieren que por su característica familiar pudiera existir una predisposición genética no bien conocida (21). De igual forma, Socin y colaboradores en el 2002 (23), describen 8 pacientes con esa lesión en un estudio que les llevó diez años, de estos 2 eran hermanas y sugieren que pudiera tener un patrón hereditario recesivo autosómico con variable penetrancia.

Los 2 métodos de imágenes, la TAC y la RM, son los más usados para el diagnóstico definitivo del quiste coloide del tercer ventrículo (5, 24). Con la TAC el quiste coloide se evidencia como una imagen ligeramente hiperdensas con respecto al cerebro, pero ocasionalmente puede ser hipodensa o isodensa. Al realizar la TAC con contraste (Yodo) puede observarse una imagen que se cree representa la cápsula quística (10). Con respecto a la RM se describe variabilidad en su aspecto, algunos son homogéneos en apariencia. En el 50% la imagen del quiste coloide se observa hiperintensa en T1, mientras que en el resto pueden ser isointensas o hipointensas con respecto al cerebro. Al contrario, en T2 la mayoría de las imágenes de estos quistes son hipointensas; las isointensas pueden ser difíciles de identificar en la RM y ser más visibles en la TAC (3).

En nuestro 1^{er} caso clínico, la TAC muestra hidrocefalia, edema cerebral difuso con borramiento de los surcos y una imagen anormal intertalámica entre las astas frontales de los ventrículos laterales, la cual no es de característica muy específica. Al realizarse la RM en busca de lesión estructural intraventricular, se observó una imagen hiperintensa redondeada en el 3^{er} ventrículo en T1, pero en T2 se mostró hipointensa, que por sus características y ubicación correspondió a un quiste coloide del tercer ventrículo, también se evidenció hidrocefalia. En el caso N° 2 se solicitó RM, evidenciándose igual que en el caso anterior, imagen hiperintensa redondeada en el tercer ventrículo en T1 e hipointensa en T2 e hidrocefalia. Estos resultados son similares a los descritos por Armao y colaboradores en el 2000 (11) y Roldan y colaboradores en el

2003 (15), quienes muestran RM de pacientes con quiste coloide tanto en T1 y T2, observándose hiperintensidad e hipointensidad, respectivamente.

El tratamiento seleccionado por nuestro servicio en los dos casos que se describen, fue la exéresis total, con una evolución postoperatoria satisfactoria; similar a la conducta seguida por Desai y colaboradores (14) quienes trataron a pacientes con diagnóstico de quiste coloide del tercer ventrículo con este mismo procedimiento, concluyendo que la detección temprana y la exéresis total conlleva a un excelente pronóstico. Sin embargo, es importante aclarar que la característica de la imagen de los quistes puede tener implicaciones prácticas al momento de decidir una conducta. En los quistes coloides que son hipodensos en la TAC, pueden considerarse el procedimiento de la aspiración, el cual ha resultado exitoso en muchos casos; mientras que en los de apariencia hiperdensa este procedimiento ha fallado (8, 9). Por ello, se han considerado además de la exéresis total, la aspiración del quiste con cirugía esterotáxica y la microcirugía endoscópica (8, 9, 11, 17).

Boogarts y col. (25), refieren una serie de 90 casos con tratamiento por neuroendoscopia, seguidos por 4 años y 3 meses posteriores a la cirugía, de ellos, en 46 pacientes hubo exéresis total del quiste coloide, 34 pacientes presentaron residuos del quiste y en 6 hubo que hacer reintervención quirúrgica, y sugieren realizar controles por imagen radiológicos al paciente al menos en los primeros 2 años posterior al tratamiento.

Nuestros casos clínicos están ubicados dentro del grupo de pacientes asintomáticos, donde la lesión había pasado inadvertida hasta que se produjo el inicio de los síntomas, con la consiguiente obstrucción aguda del sistema ventricular, hidrocefalia e hipertensión endocraneana, resultando con buena evolución posquirúrgica. Se recomienda realizar a todo paciente con quiste coloide del tercer ventrículo, pruebas neuropsicológicas para la memoria, a fin de detectar si en esos pacientes existe alteración de la misma.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hemesniemi J, Leivo S. Management outcome in the third ventricle colloid cysts in a defined population; a series of 40 patients treated mainly by transcassal micro-surgery. *Surg Neurol* 1996; 45: 2-14.
2. Lobosky JM, Vangilder JC, Damasio AR. Behavioral manifestations of the third ventricle colloid cysts. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1984; 47: 1075.
3. Maeder PP, Holtas SI, Basibuyuk LM, Salford LG, Tapper UA, Brun A. Colloid Cyst of the third ventricle: correlation of MR and CT findings with histology and chemical analysis. *AJNR* 1990;11: 575-81.
4. Carrasco R, Pascual JM, Medina-López D, Burdaspal-Moratilla A. Acute hemorrhage in a colloid cyst of the third ventricle: A rare cause of sudden deterioration *Surg Neurol Int* 2012; 3: 24.
5. Goldberg EM, Schwartz ES, Younkin D, Myers SR. Atypical syncope in a child due to a colloid cyst of the third ventricle *Pediatr Neurol* 2011; Nov; 45 (5): 331-4.
6. Symss NP, Ramamurthi R, Rao SM, Vasudevan MC, Jain PK, Pande A. Management outcome of the transcassal, transforaminal approach to colloid cysts of the anterior third ventricle: an analysis of 78 cases. *Neurol India* 2011 Jul-Aug; 59 (4): 542-7.
7. Shaktawat SS, Salman WD, Twajj Z, Al-Daewoud A. Unexpected death after headache due to a colloid cyst of the third ventricle. *World J Surg Oncol* 2006 Jul 25; 4:47.
8. Cohen-Gadol AA. Minitubular transcortical microsurgical approach for gross total resection of third ventricular colloid cysts: technique and assessment. *World Neurosurg* 2013 Jan; 79 (1): 207. e7-10.
9. Algin O, Ozmen E, Arslan H. Radiologic manifestations of colloid cysts: a pictorial essay. *Can Assoc Radiol J* 2013 Feb; 64 (1): 56-60.
10. Veerman EG, Go KG, Molenaar WV, Amerongen AV, Vissink A. On the chemical characterization of colloid cyst contents. *Acta neurochir (wien)* 1998; 140 (4): 303-307.
11. Armao D., Castillo M, Chern H, Kwock L. Colloid Cyst of the third ventricle imaging-pathologic correlation. *AJNR* 2000; 21: 1470-1477.
12. Saravia Rivera G, Criales J, Balhen MC. Quiste coloide del tercer ventrículo. *Gac Med Mex* 2004; 140 (5): 563-564.
13. Nitta M, Symon L. Colloid cyst of the third ventricle: a review of 36 cases. *Acta Neurochir (Wien)* 1985; 76: 99-104.
14. Desai Ki, Nadkarni Td, Muzumdar Dp, Goel Ah. Surgical management of colloid cyst of the third ventricle- a study of 105 cases. *Surg Neurol* 2002; 57 (5): 295-302.
15. Roldan-Valadez E, Hernández Martínez P, Elizalde Acosta I, Osorio-Peralta S. Quiste coloide del tercer ventrículo: descripción de un caso y revisión de la bibliografía. *Rev Neurol* 2003; 36 (9):833-836.
16. Grasu BI, Alberico AM. Colloid cyst: a case report. *W V Med J*. 2011 Sep-Oct; 107 (5): 18-9.
17. Inci S, Al-Rousan N, Soylemezoglu F, Gurçay O. Intra-pontomesencephalic colloid cyst: an unusual location. Case report. *J Neurosurg* 2001; 94 (1): 118-21.
18. Frithsch H. Colloid cysts-a review including 19 own cases. *Neurosurg Rev* 1988; 11: 159-66.
19. Pollock BE, Schreiner SA, Huston J. 3rd. A theory on the natural history of colloid cysts of the third ventricle. *Neurosurg* 2000; 46 (5): 1077-83.
20. De Witt Hamer PC, Verstegen MJ, De Haan RJ, Vander-trop WP, Thomeer RT, Mooij JJ, Van Furth WR. High risk of acute deterioration in patients harboring symptomatic colloid cysts of the third ventricle. *J Neurosurg* 2002; 96 (6): 1041-5.
21. Godano U, Ferrai R, Meleddu V, Bellinzona M. Hemorrhagic colloid cyst with sudden coma *Minim Invasive Neurosurg*. 2010 Oct; 53 (5-6): 273-4.
22. Salaud C, Hamel O, Buffenoir-Billet K, Nguyen JP. Familial colloid cyst of the third ventricle: case report and review of the literature 2013 Apr; 59 (2): 81-4.
23. Socin HV, Born J, Wallemacq C, Betea D, Legros JJ, Beckers A. Familial colloid cyst of the third ventricle: neuroendocrinological follow-up and review of the literature. *Clin Neurol Neurosurg* 2002; 104 (4): 367-70.
24. El Khoury C, Brugières P, Decq P, Cosson-Stanescu R, Combes C, Ricolfi F, Gaston A. Colloid Cyst of the third ventricle: Are RM imaging patterns predictive of difficulty with percutaneous treatment? *AJNR* 2000; 21: 489-492.
25. Boogaarts HD, Decq P, Grotenhuis JA, Le Guérinel C, Nseir R, Jarraya B, Djindjian M, Beems T. Long-term results of the neuroendoscopic management of colloid cysts of the third ventricle: a series of 90 cases. *Neurosurgery* 2011 Jan; 68 (1): 179-87.



CONCENTRACIONES DE MAGNESIO SÉRICO E INTRAERITROCITARIO EN PACIENTES CON HIPERTENSIÓN ARTERIAL ESENCIAL

Erythrocyte and Plasmatic Magnesium Levels in Patients With Hypertension

YENNY FERRER OCANDO^{1*}, CAROLINA
LUENGO², OLMEDO FERRER OCANDO²⁻³,
JUAN DIEGO FLORES FERRER⁴,
ARELIS FERRER OCANDO⁵
Y MARÍA D. MÁRQUEZ GONZÁLEZ⁴

¹ Departamento de Salud Pública Integral,

² Hospital Universitario de Maracaibo,

³ Instituto de Investigaciones Biológicas, Facultad
de Medicina. ⁴ Escuela de Medicina. Facultad
de Medicina LUZ, ⁵ Cátedra de Ciencias Sociales,
Facultad de Odontología. LUZ.

* yenpif@gmail.com

RESUMEN

Con la finalidad de comparar la concentración de magnesio plasmático (Mgp) e intraeritrocitario (Mge) en la población de Maracaibo, Venezuela. Se estudiaron 60 individuos de ambos sexos, en edades comprendidas entre 18 y 75 años, distribuidos en dos grupos: A: 30 pacientes sanos con antecedentes familiares de primer grado de enfermedad cardiovascular (hipertensión arterial y/o cardiopatía isquémica) y B: 30 pacientes con diagnóstico de hipertensión arterial esencial. El valor de Mgp en el grupo A fue $0,60 \pm 0,056$ mmol/L y de Mge fue $1,243 \pm 1,199$ mmol/L; y para el grupo B: el Mgp fue $0,636 \pm 0,069$ mmol/L y el Mge fue $1,401 \pm 0,0233$ mmol/L (valores normales: Mge: $2,30\text{mmol/l} \pm 0,24$ / Mgp: $0,85\text{mmol/l} \pm 0,10$). Se observó diferencia importante entre estos valores. Se encontró también correlación entre la hipertensión arterial y los niveles de magnesio intra o extracelular.

Palabras clave: Hipertensión arterial, magnesio.

ABSTRACT

The aim of this research was to compare plasma magnesium (pMg) and erythrocyte magnesium (eMg) levels in the population of Maracaibo, Venezuela.. Sixty individuals of both sexes were studied aged between 18 and 75 years old, divided into two groups: A: 30 healthy individuals with a family history of first degree of car-

diovascular disease (hypertension or ischemic heart disease) and B: 30 patients with diagnosis of essential hypertension. The value of pMg in Group A was 0.60 ± 0.056 mmol/l and eMg 1.243 ± 1199 mmol/l; group B: the pMg was 0.636 ± 0.069 mmol/l and eMg 1.401 ± 0.0233 mmol/l (normal values: eMg: 2.30 mmol/l ± 0.24 and pMg: 0.85 mmol/l ± 0.10), no significant difference between the two, but if with respect to normal values ($p < 0.000$). We also found a correlation between high blood pressure and the levels of magnesium intra or extracellular.

Keywords: Arterial hypertension, magnesium.

INTRODUCCIÓN

La Hipertensión Arterial Sistémica es un problema de salud pública mundial, y en Venezuela representa un 21% de mortalidad por causa cardiovascular. La HTA está definida como un aumento de la presión arterial sistólica mayor o igual a 140 mmHg y la presión arterial diastólica mayor o igual a 90 mmHg (1). La ocurrencia de éste complejo desorden es multifactorial bajo un control poligénico (2,3); los principales cambios incluyen engrosamiento de la pared arterial, tono vascular anormal y disfunción endotelial que son consecuencia de alteraciones en la biología de los componentes celulares y no celulares de la pared arterial. Está plenamente establecido que el magnesio desempeña un papel importante en la patogénesis de la hipertensión arterial (2,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15). Sontia y Touiz en su trabajo rol del magnesio en hipertensión arterial demuestran una correlación inversa entre presión arterial y niveles de magnesio en suero (16).

El magnesio regula más de 300 sistemas enzimáticos, modula funciones estructurales, eléctricas y mecánicas de las células vasculares y cardíacas (17). Además, pequeños cambios en las concentraciones del magnesio extracelular y en el magnesio intracelular libre pueden tener efectos significativos sobre la excitabilidad cardíaca y sobre la contractilidad y el tono vascular (8,18). Es por ello, que existe un estrecho control para tratar de mantener el magnesio plasmático en valores de 0,85 mmol/l (19) y el intracelular (intraeritrocitario) en 2,30

mmol/l (20), para lograr así una adecuada homeostasis.

En la práctica las concentraciones de magnesio plasmático es un pobre indicador del magnesio intracelular (21, 22), lo que pudiera explicar porque algunos trabajos se reportan hipertensos con magnesio normal (23). El hecho que más de 300 enzimas en el organismo utilizan como cofactor el magnesio para realizar sus funciones metabólicas, le dan importancia a la búsqueda de mayor información para tratar las entidades relacionadas con su déficit. Aún más, existe evidencia que los familiares en primer grado de pacientes hipertensos, tienen disminución de los niveles de magnesio plasmático y eritrocitario, lo cual sugiere las bases genéticas de la HTA y puede ser utilizado como marcador para identificar el riesgo (7).

Está suficientemente sustentado que existe una relación directa entre la deficiencia crónica de magnesio y la incidencia de aparición de HTA (24, 25, 26, 27, 28, 29, 30). Si bien es cierto que el magnesio no es un factor principal hipertensivo, si es un cofactor importante aunado a los otros factores de riesgo que en un momento dado puede tener un individuo.

Existen trabajos publicados acerca de los valores de magnesio en algunos grupos poblacionales de nuestra región, específicamente en neonatos y embarazadas, donde se reportan valores de magnesio por debajo de los referenciales (31), más aún se señala nuestra población se encuentra bajo una deficiencia crónica de magnesio. En Venezuela, específicamente en el estado Zulia, la cantidad de magnesio biodisponible consumido al día es mu-

cho menor ya que nuestra agua de consumo es blanda, es decir, posee baja concentración de calcio y magnesio. Según reporta Sánchez y col. (32) del Instituto de Investigación Analítica de la Universidad del Zulia, la concentración del magnesio en el agua que ingiere nuestra población (agua de acueducto) es de 5mg/l, y el promedio de ingesta de agua diaria de un individuo es de 1-2 litros/día, es decir, que nuestra población ingiere 5-10 mg/día de su principal fuente; aunado a esto, la dieta básica que se consume contiene alto contenido en grasas y calcio, lo que disminuye la absorción del magnesio en el intestino.

Basado en todo lo anteriormente planteado, está investigación se realizó con el objetivo de determinar la concentración de magnesio plasmático intraeritrocitario en pacientes con hipertensión arterial, comparados con individuos sanos que presenten antecedentes de enfermedades cardiovasculares.

MATERIAL Y MÉTODO

Se realizó un estudio descriptivo, experimental, de corte transversal, doble ciego, no aleatorio y comparativo, donde se estudiaron 30 pacientes con diagnóstico de hipertensión arterial esencial, con presión arterial sistólica mayor o igual a 140 mmHg y presión arterial diastólica mayor o igual a 90 mmHg, de ambos sexos, en edades comprendidas entre 18 y 75 años, que fueron seleccionados de la consulta de Medicina Interna del Hospital Universitario de Maracaibo, Estado Zulia, Venezuela. Como grupo control se seleccionaron 30 individuos sanos con antecedentes familiares de primer grado de enfermedad cardiovascular (hipertensión arterial y/o cardiopatía isquémica) con las mismas características descritas. Para disminuir el sesgo de la muestra seleccionaron se escogieron por orden de llegada a la consulta y que cumplieran los criterios de selección.

A los miembros de ambos grupos se les solicitó su aceptación para participar en el estudio. Se ex-

cluyeron aquellos que habían consumido drogas ilícitas, medicamentos en forma crónica (no antihipertensivos) o alcohol durante un período mayor o igual a 6 meses; y aquellos que presentaron lesión a órgano blanco. Debían estar residiendo en Maracaibo por un período no menor de seis meses y poseer un índice de masa corporal entre 20 y 30kg/mts².

En ambos grupos se realizó medición de creatinina sérica, glicemia, uroanálisis, fondo de ojo, medición de la presión arterial y electrocardiograma, así como también la historia clínica completa, tomando en cuenta los parámetros hemodinámicos y antropométricos, que se recopilaron en un instrumento diseñado para tal fin.

A cada individuo se le extrajo una muestra 4cc de sangre venosa de la región antecubital sin torniquete, se colocó en tubos de ensayo pretratados con heparina sódica, luego se centrifugaron a 3500 rpm para dividirla en plasma y paquete celular. Se separó el plasma del paquete celular, se lavó 4 veces al doble de su volumen con solución salina 0,15M, posteriormente fueron lisados con agua bidestilada y con moción mecánica por vórtex. Tanto al hemolisado como al plasma separado se le agregó nitrato de lantano (1000mg/l) y luego se lavó nuevamente con agua desionizada a un volumen de aforo de 10ml para la determinación de magnesio plasmático e intraeritrocitario. Se utilizó un espectrofotómetro de absorción atómica de Perkin-Elmer modelo 460.

Los resultados se analizaron estadísticamente utilizando la prueba *t*-student y correlación de Pearson de los datos de ambos grupos y se consideró estadísticamente significativo valores por debajo de $p < 0,05$.

RESULTADOS

En la Tabla 1 se muestran los valores promedio y desviación estándar de magnesio plasmático e intraeritrocitario en los sujetos incluidos en el

TABLA 1
PROMEDIO Y DESVIACIÓN ESTÁNDAR DE MAGNESIO PLASMÁTICO E INTRAERITROCITARIO
EN PACIENTES CON HIPERTENSIÓN ARTERIAL (HTA) Y CONTROL

MAGNESIO	PACIENTES CON HTA	CONTROL	P
Plasmático (30)	0,636 ± 0,069	0,6 ± 0,056	< 0,05
Intraeritrocitario (30)	1,401 ± 0,0233	1,243 ± 1,199	NS
P	< 0,0001	< 0,005	

Los valores entre paréntesis representan el número de casos.
NS: No Significativo.

grupo con hipertensión arterial y los controles. Se observa que los valores de magnesio intraeritrocitario tanto en pacientes hipertensos como en los controles, fueron más elevados con respecto al magnesio plasmático 1,401mmol/l ± 0,233 (pacientes con HTA), 1,243 mmol/l ± 0,119 (sanos) vs. 0,636mmol/l ± 0,694 y 0,600mmol/l ± 0,568, evidenciándose una diferencia altamente significativa. No se encontró correlación en las variables estudiadas.

DISCUSIÓN

Los resultados obtenidos en el presente estudio muestran que los valores de los pacientes con HTA fue 0,636 ± 0,069 mmol/l, mientras que el grupo de los controles con antecedentes de primer grado de enfermedad cardiovascular fue 0,60 ± 0,056 mmol/l, así como para el magnesio intraeritrocitario en hipertensos fue 1,401 ± 0,0233 mmol/l y en sanos 1,243 ± 1,199 mmol/l muestran que nuestra población se encuentra muy por debajo de los valores referenciales internacionales (Mg plasmático: 0,85mmol/l ± 0,10 y Mg eritrocitario: 2,30 mmol/l ± 0,24) para ambos grupos, similar a lo reportado por Durlach y col. (20) quienes también señalan magnesio bajo.

Si además, se comparan los valores de magnesio intraeritrocitario entre sanos e hipertensos, contradictoriamente el grupo de los pacientes hi-

pertensos posee valores más elevados que los sanos. Esto puede explicarse por el hecho que la mayoría (74%) de los pacientes hipertensos estaban recibiendo medicación antihipertensiva, principalmente del tipo inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), que como bien se conoce disminuye la producción de angiotensina, por ende de aldosterona lo cual mejora la reabsorción de magnesio a nivel renal. Sin embargo, estos valores no fueron suficientes para alcanzar el estatus de magnesio ni plasmático ni intraeritrocitario necesario para un adecuado metabolismo celular. Contrario a esto, Michon (24) ha publicado que los pacientes hipertensos que reciben IECA poseen valores de magnesio más disminuidos que aquellos que no reciben tratamiento farmacológico, aún con suplementos de magnesio por vía oral.

El hecho que el grupo de pacientes sanos, pero con antecedentes de enfermedad cardiovascular, presenten valores tan disminuidos le da fuerza a la hipótesis que plantea las bases genéticas de la hipertensión arterial, es por ello que Sudhakar y colaboradores (3), apoyan este planteamiento y sugieren que el magnesio puede ser usado como un marcador del riesgo para hipertensión. Por otro lado, aún cuando ambos valores están disminuidos (plasmático e intraeritrocitario) el déficit se acentuó en el magnesio intracelular, el cual parece corresponderse al verdaderamente involucrado en todos los acontecimientos bioquími-



cos, mecánicos y eléctricos que se suceden en la célula vascular y cardíaca.

Rodríguez-Moran y Guerrero-Romero estudiaron pacientes con y sin prehipertensión y demostraron asociación significativa entre hipomagnesemia y prehipertensión (33). De manera similar, Cunha y col. concluyeron que niveles bajos de Mg, fueron asociados con valores de presión más altos y relacionados con la depleción de Mge, procesos que pueden contribuir a hipertensión y otros factores de riesgos cardiovasculares (13).

Es cierto que estadísticamente no se observó correlación entre las variables estudiadas, pero iguales resultados obtuvieron Kosh y colaboradores (7), sin embargo ellos introdujeron otro elemento, que fue la medición de magnesio y calcio en la membrana celular y el radio entre estos, con resultados más alentadores, aspecto que no fue considerado en el presente estudio.

Algunas publicaciones (9, 26, 27, 34-37) están abocadas a sugerir la administración de magnesio suplementario diario asociado al régimen terapéutico del paciente. No se tienen argumentos suficientes para apoyar este planteamiento, y así lo plantea Touyz (2, 38, 39), partiendo principalmente del hecho que debe existir un balance entre el calcio y el magnesio que se consume y nuestra población como se mencionó antes, tiene una dieta con alto contenido en calcio y grasas, lo cual, contrariamente disminuiría la absorción del magnesio. Por tanto, deberán realizarse estudios al respecto que involucren la epidemiología de la población para dar opiniones más certeras.

No obstante, es importante evaluar los grupos de riesgo, como nuestra población, donde existe una alta incidencia de enfermedad cardiovascular y además, una ingesta de magnesio importantemente disminuida (40,41), por ello se ha sugerido que una dieta rica en magnesio pudiera prevenir la aparición de hipertensión arterial (2). En el futuro deberán realizarse nuevas investigaciones que planteen la relación entre la deficiencia de magnesio, los cambios en el tipo de alimen-

tación, la administración de suplementos, búsqueda de genes asociados a alteraciones en el metabolismo del magnesio, con la aparición de la hipertensión arterial, sobre todo en una población como la nuestra con características epidemiológicas diferentes, que hacen suponer que es de alto riesgo para desarrollar cualquier evento cardiovascular.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Organización Panamericana de la Salud. Representación para Venezuela, Aruba y Antillas Holandesas. Sala de Situación de Salud. Disponible en: <http://www.ops-oms.org.ve/site/pwr/pwr-sala.htm#dos>. Acceso 21 de septiembre de 2005.
2. Touyz TM. Role of magnesium in the pathogenesis of hypertension. *Mol Aspects Med* 2003; 24(1-3): 107-36.
3. Sudhakar K, Sujatha M, Rao Vb, Jyothy A, Reddy PP. Serum and erythrocyte levels in hypertensives and their first-degree relatives. *J Indian Med Assoc* 1999; 97(6): 211-3.
4. Durlach J, Bara M, Guiet-Bara A. Magnesium level in drinking water: its importance in cardiovascular risk. In: Itokawa Y, Durlach J, eds. *Magnesium: in health and disease*. London, England: John Libbey and Company Ltd; 1989. P 173-82.
5. Whelthron P, Klag M. Magnesium and blood pressure: review of the epidemiologic and critical trial experience. *Am J Cardiol* 1995; 63: 26G-30G.
6. Witteman J, Grobbee D. Calcium y magnesio in hypertension: current evidence. *Magnesium-Bull* 1990; 12: 87-97.
7. Kosch M, Hausberg M, Wetermann G, Matzkies F, Rahn KH, Kisters K. Alterations in calcium and magnesium content of red cell membranes in patients with primary hypertension. *Am J Hypertens* 2001; 14 (3): 254-8.
8. Laurant P, Touyz RMm. Physiological and pathophysiological role of magnesium in the cardiovascular system: implications in hypertension. *J Hypertens* 2000;18 (9): 1177-91.
9. Peacock J. Retionship of serum and dietary magnesium to incident hypertension: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Ann Epidemiol.* 93 (3): 159-65. 1999.
10. Messinger-Rapport B, Sprecher D. Prevention of cardiovascular diseases: Coronary artery disease, congestive heart failure and stroke. *Clin Geriatric Med* 2002; 18 (3): 463-83. vii. Review.

11. Johnson S. The multifaceted and widespread pathology of magnesium deficiency. *Med Hypotheses* 2001; 56 (2): 163-70.
12. Kisters K, Wessels F, Küper H, Tokmak F, Krefting ER, Gremmler B, Kosch M, Barenbrock M, Hausberg M. Increased calcium and decreased magnesium concentrations and an increased calcium/magnesium ratio in spontaneously hypertensive rats versus Wistar-Kyoto rats: relation to arteriosclerosis. *Am J Hypertens*. 2004 Jan; 17 (1): 59-62.
13. Cunha AR, Medeiros F, Umbelino B, Oigman W, Touyz RM, Neves MF. Altered vascular structure and wave reflection in hypertensive women with low magnesium levels. *J Am Soc Hypertens* 2013; 7(5): 344-52. Volpe SL. Magnesium in disease prevention and overall health. *Adv Nutr* 2013; 1; 4 (3): 378S-83S.
14. Cunha AR, Umbelino B, Correia ML, Fritsch Neves M. Magnesium and vascular changes in hypertension. *Int J Hypertens* 2012: 754250. Published online 2012 February 29. doi: 10.1155/2012/754250
15. Sontia B, Touyz RM. Role of magnesium in hypertension. *Arch Biochem Biophys* 2007; 458(1): 33-9.
16. Weisinger J, Bellorin-Font E. Magnesium and phosphorus. *Lancet* 1998; 352: 391-6.
17. Agus MS, Agus ZS. Cardiovascular actions of magnesium. *Crit Care Clin* 2001; 17(1): 175-86.
18. Ingaramo R. Los iones de la dieta pueden modificar la Hipertensión Arterial. *Foro Argentino de expertos en Hipertensión Arterial*. 2000. Disponible URL: <http://www.fac.org.ar/faces/publica/revista/00v29n2/foro/ingaramo.htm>
19. Millar, Durlach, Durlach. Red blood cell magnesium concentrations: analytical problems and significance. *Magnesium research* 1992; 8 (1): 65-76.
20. Rylander R. Summary of Magnesium Seminar. The magnesium web site. Nov 1995. Disponible URL: <http://www.mgwater.com/seminar.shtml>
21. Rosanoff A. Magnesium and hypertension. *Clin Calcium* 2005; 15 (2): 255-60.
22. Durlach V, Durlach Y, Rayssiguier M, Bara A, Guiet B. Magnesium and blood pressure II. Clinical studies. *Magnes Res* 1992; 5 (2): 147-53.
23. Fox C, Ramsoomair D, Carter C. Magnesium: its proven and potential clinical significance. *South Med J* 2001; 94 (2): 1195-201.
24. Northcott Ca, Watts Sw. Low Mg²⁺ enhances arterial spontaneous to via phosphatidylinositol 3-kinase in DOCA-salt hypertension. *Hypertens* 2004; 43 (1): 125-9.
25. Michon P. Level of total and ionized magnesium fraction based on biochemical analysis of blood and hair and effect of supplemented magnesium (Slow Mag B6) on selected parameters in hypertension of patients treated with various groups of drugs. *Ann Acad Med Stetin* 2002; 48: 58-97.
26. Sainani GS. Non-drug therapy in prevention and control of hypertension. *Assoc Physicians India* 2003; 51: 1001-6.
27. Tubek S. Role of trace elements in primary arterial hypertension: is mineral water style or prophylaxis? *Biol Trace Elem Res*. Winter 2006; 114 (1-3): 1-6.
28. Houston MC y Harper KJ. Potassium, magnesium, and calcium: their role in both the cause and treatment of hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2008; 10 (7 Suppl 2): 3-11.
29. Rasic-Milutinovic Z, Perunicic-Pekovic G, Jovanovic D, Gluvic Z, Cankovic-Kadijevic M. Association of blood pressure and metabolic syndrome components with magnesium levels in drinking water in some Serbian municipalities. *J Water Health* 2012; 10 (1): 161-9.
30. Rodríguez M, Hernández-Boscan M, Urdaneta J, Portillo R. Niveles de magnesio total en componentes sanguíneos de neonatos zulianos determinados espectrofotométricamente. *Memoria No. 205. IV Congreso Venezolano de Química*, 1999. Maracaibo, Venezuela P 516-7.
31. Sánchez C. Evaluación espectrométrica atómica de las concentraciones totales solubles de Al, Ca, Fe, K, Mg y Na presentes en las aguas envasadas venezolanas. *Ciencia* 1993; 1 (2): 113-123.
32. Rodríguez-Moran M, Guerrero-Romero F. Hypomagnesemia and prehypertension in otherwise healthy individuals *Eur J Intern Med* 2013; S0953-6205 (13): 00915-1.
33. Suter Pm, Siero C, Vetter W. Nutricional factors in the control of blood pressure and hypertension. *Nutr Clin Care* 2002; 5 (1): 9-19.
34. Touyz RM, Campbell N, Logan A, Gledhill N, Petrella R, Padwal R. The 2004 Canadian recommendations for the management of hypertension: Part III-Lifestyle modifications to prevent and control hypertension. *Can J Cardiol* 2004; 20(1): 55-9.
35. Uzui H, Lee JD. Role of magnesium in hypertension therapy. *Clin Calcium* 2005; 15 (11): 117-22.
36. Wu G, Tian H, Han K, Xi Y, Yao Y, Ma A. Potassium magnesium supplementation for four weeks improves small distal artery compliance and reduces blood pressure in patients with essential hypertension. *Clin Exp Hypertens* 2006; 28 (5): 489-97.



37. Dickinson HO. Magnesium supplementation for the management of essential hypertension in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 19 (3): CD004640.
38. Beyer FR, Dickinson HO, Nicolson DJ, Ford GA, Mason J. Combined calcium, magnesium and potassium supplementation for the management of primary hypertension in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 19 (3): CD004805.
39. Purvis J, Assad M. Magnesium Disorders and Cardiovascular Diseases (Review). *Clin Cardiol* 1994; 5: 556-68.
40. Maier JA. Low magnesium and atherosclerosis: an evidence-based link. *Mol Aspect Med* 2003; 24 (1-3): 137-46.



PLASMA RICO EN PLAQUETAS COMO MEDIDA HEMOSTÁTICA EN PACIENTES CON HEMOFILIA (MARACAIBO-VENEZUELA)

Platelet-Rich Plasma as a Hemostatic Measure in Patients With Hemophilia (Maracaibo, Venezuela)

MARILUZ BENITO URDANETA^{1*},
MARISOL BENITO URDANETA²,
MELVIS ARTEAGA-VIZCAÍNO³,
CECILIA BERNARDONI-SOCORRO⁴,
SAUL PEREIRA⁴, HUEL ALBARBOUR⁵

¹ Instituto de Investigaciones de la Facultad de Odontología de la Universidad del Zulia (LUZ) (Maracaibo-Venezuela).

² Cátedra de Periodoncia de la Facultad de Odontología de LUZ.

³ Facultad de Medicina de LUZ.

⁴ Cátedra de Medicina Bucal de la Facultad de Odontología de LUZ.

⁵ Facultad de Odontología de LUZ.

* mariluzbenito76@gmail.com,
mariluzbenito76@hotmail.com

RESUMEN

El objetivo del presente estudio fue describir el uso del plasma rico en plaquetas como medida hemostática en cirugía dentoalveolar en pacientes con hemofilia. Esta fue una investigación descriptiva. La muestra no aleatoria estuvo representada por 25 procedimientos quirúrgicos dentoalveolares realizados en 13 pacientes hemofílicos A o B, con diferentes grados de severidad, divididos en 2 grupos A: recibió PRP en el alveolo después del procedimiento quirúrgico y un grupo B: terapia convencional. En todos los pacientes se elevó el factor VIII o IX de la coagulación a 50% una hora antes del procedimiento quirúrgico y se aplicó terapia antifibrinolítica y antibioticoterapia. Se evaluó la presencia de hemorragia post quirúrgica a las 24, 48, 72 horas y 7 días. Los resultados se presentaron mediante distribución de frecuencias, porcentajes. En total se realizaron 25 procedimientos en 5 pacientes con hemofilia leve, 6 hemofílicos moderados y 2 con la forma grave de la hemofilia. En 13 procedimientos se aplicó PRP (grupo A) en el alveolo postexodoncia y 12 sin PRP (grupo B). En 7 procedimientos hubo hemorragia postquirúrgica, de los cuales 4 correspondían al grupo (A) y 3 al grupo (B). Aunque clínicamente no parece ser más beneficioso el uso del PRP como medida hemostática

local, se observó que aquellos pacientes tratados con PRP recibieron menos terapia de reemplazo (TR), y el dolor y el proceso inflamatorio postquirúrgico fueron menores. Finalmente, los pacientes tuvieron una aceptación positiva para el uso de esta técnica hemostática adicional.

Palabras clave: Plasma Rico en Plaquetas, Hemofilia, Hemostasia.

ABSTRACT

The objective of this study was to describe the use of platelet-rich plasma as a hemostatic measure in dentoalveolar surgery for patients with hemophilia. The research is descriptive. The non-random sample was represented by 25 dentoalveolar surgical procedures performed on 13 patients with hemophilia A or B in different degrees of severity. Two groups were formed: Group A received PRP in the alveolus after the surgical procedure and Group B received conventional therapy. In all patients, the clotting factor VIII or IX was increased to 50% one hour before the surgical procedure and antifibrinolytic and antibiotic therapies were applied. The presence of post-surgical bleeding was evaluated at 24, 48, 72 hours and 7 days. Results were presented through frequency distribution and percentages. In all, 25 procedures were performed on 5 patients with mild hemophilia, 6 with moderate hemophilia and 2 with severe hemophilia. In 13 procedures, PRP was applied in the alveolus post-extraction (Group A) while 12 went without PRP (Group B). In 7 procedures there was post-surgical bleeding, of which 4 belonged to Group (A) and 3 to Group (B). Although clinically the use of PRP as a local hemostatic measure does not seem to be more beneficial, it was observed that patients treated with PRP received less replacement therapy and the pain and post-surgical inflammation were lower. Finally, patients had a positive acceptance of the use of this additional hemostatic technique.

Keywords: Platelet-rich plasma, hemophilia, hemostasis.

INTRODUCCIÓN

Uno de los grandes cambios en la investigación clínica ha sido el desarrollo de aditivos quirúrgicos bioactivos como los concentrados plaquetarios, los cuales ayudan a regular el proceso inflamatorio y acelerar el proceso de cicatrización postquirúrgica (1-2).

El Plasma Rico en Plaquetas (PRP) autólogo es un producto derivado de la sangre que contiene altas concentraciones de plaquetas y factores de crecimiento que están contenidos en los gránulos alfa, que al ser liberados en el tejidos en altas concentraciones presentan propiedades cicatrizantes, antiinflamatorias y favorecedoras de la regeneración que permite al organismo cicatrizar las heridas de forma más rápida y eficiente (2), ya que los mismos regulan diversos procesos celulares como son la mitogénesis, quimiotaxis, dife-

renciación y el metabolismo celular (3,4). El PRP es obtenido del paciente a través de una técnica de plasmaféresis y se ha cuantificado que la concentración de plaquetas obtenidas en el mismo puede variar hasta un 338 por ciento con respecto al recuento de plaquetas en sangre periférica (5).

Los pacientes con desordenes hereditarios de la coagulación como la hemofilia A (deficiencia de factor VIII de la coagulación) y la hemofilia B (deficiencia de factor IX) (6), presentan riesgo de sangrado postoperatorio después de cualquier procedimiento de cirugía bucal y esta tendencia a la hemorragia se incrementa con el grado de déficit del factor en el plasma, es por esto que la hemofilia severa (<1% de factor) es usualmente de alto riesgo, la moderada (1%-5% de factor) por lo general cursa con menor sangrado pero sigue siendo significativo, mientras que la hemofilia leve (5% a 25% de factor) es de bajo riesgo de sangrado (7).



Se ha reportado que la mayoría de los pacientes con hemofilia que asisten a la consulta odontológica presentan un porcentaje mayor de caries y enfermedad periodontal con respecto a población general, esto es debido a la higiene bucal deficiente por el miedo que manifiesta el paciente al sangrado que puede provocarse durante el cepillado dental y el temor por parte del odontólogo de causar laceraciones o injurias de las mucosas bucales, condicionando aún más el estado precario de salud bucal y el desarrollo de hemorragia (8-10).

En relación al manejo odontológico, se han descrito protocolos internacionales para el abordaje durante la cirugía bucal del paciente hemofílico, que han estado dirigidos al uso de terapia de remplazo con factores plasmáticos deficientes de la coagulación previo a la realización de procedimientos cirugía dentoalveolar, en el bloqueo anestésico del nervio mandibular y en la terapia periodontal (11-13). Al respecto, se ha recomendado incrementar el factor deficiente de 50 a 100 UI/dl durante un periodo de 7 días, con el fin de reducir el riesgo de hemorragia durante y después de la cirugía (14). Sin embargo, esta recomendación no se puede cumplir en centros o zonas en donde no se dispone de productos recombinantes o concentrados liofilizados de factor en las cantidades requeridas, o en regiones donde los recursos económicos para su obtención son insuficientes ya que la administración del factor tradicional requiere mayor tiempo y frecuencia de atención del paciente, así como gasto significativo para la institución de salud (15).

En tal sentido, el uso de las técnicas hemostáticas locales como la sutura, materiales como la celulosa oxidada, han permitido controlar el sangrado y evitar la administración de una mayor cantidad del factor deficiente en días posteriores a la cirugía bucal (16). También se han empleado diferentes fármacos coadyuvantes cuya acción es inhibir el sistema fibrinolítico, previniendo el sangrado como el Ácido Epsilon Ami-

nocaproico (AEAC) y el Ácido Tranexámico (AT), aplicándose como única terapia (8).

Recientemente se ha reportado el uso del PRP autólogo colocado en el alvéolo dental posterior a exodoncias en pacientes con patologías hemorrágicas diferentes a la hemofilia (3), destacando los autores que además de su beneficioso efecto hemostático que aporta la fibrina presente en el mismo y su actividad osteoconductiva, está el gran contenido en factores de crecimiento que favorece el proceso de cicatrización acelerada de los tejidos.

El PRP ofrece ventajas en términos de costo, debido a su preparación con sangre autóloga, rapidez en la obtención y seguridad biológica, por lo que su empleo es de gran utilidad en procedimientos quirúrgicos odontológicos (3). Es por esta razón que el objetivo de la presente investigación fue describir el uso del PRP como medida hemostática en cirugía dentoalveolar en pacientes con hemofilia.

METODOLOGÍA

La siguiente es una investigación descriptiva. La muestra no aleatoria, estuvo representada por 25 procedimientos realizados en 13 pacientes hemofílicos tipo A o B con distintos grados de severidad, en edades entre 9 a 45 años, con indicación de tratamiento quirúrgico dentoalveolar, atendidos en el Instituto Hematológico de Occidente del Estado Zulia-Venezuela y referidos al Servicio de Odontología del Servicio Autónomo Hospital Universitario de Maracaibo-Venezuela (SAHUM) para su atención odontológica.

Todos los pacientes con hemofilia que participaron en este estudio firmaron el consentimiento informado de acuerdo los principios de la declaración de Helsinki.

Entre los criterios de inclusión se consideraron pacientes hemofílicos con deficiencia leve, moderada o severa del factor, mayores de 9 años de edad y con indicación de cirugía dentoalveolar.

Fueron excluidos aquellos pacientes con trastornos plaquetarios, con inmunosupresión, con otras manifestaciones hemorrágicas diferentes a las bucales, que hubieran recibido transfusión con terapia de reemplazo 72 horas previas al procedimiento quirúrgico, pacientes con inhibidores contra el factor de coagulación (VIII o IX), con diagnóstico de neoplasias o con algún otro compromiso o patología combinada del sistema de la coagulación.

Para el presente estudio se tomó en cuenta el número de procedimientos quirúrgicos realizados y fueron conformados dos grupos: Grupo A: procedimientos quirúrgicos dentoalveolares en los que se aplicó PRP y grupo B: procedimientos sin PRP. Si un paciente ameritaba más de una cirugía dentoalveolar, el primer procedimiento entraría en el grupo A y el segundo procedimiento en el B.

Preparación Prequirúrgica del paciente: A todos los pacientes se les indicó radiografía panorámica y se les elaboró una historia médico-odontológica. La medicación prequirúrgica y postquirúrgica incluía antibiótico terapia con Amoxicilina + Ácido Clavulánico por vía oral y a los pacientes alérgicos a la Penicilina, se les indicó la Clindamicina o Azitromicina.

En todos los pacientes, previo al procedimiento quirúrgico, se les colocó TR con liofilizado del factor deficiente, elevando su concentración a más de 50% en sangre. Todos los procedimientos fueron realizados en ambiente hospitalario, sin embargo, fueron manejados de manera ambulatoria en el consultorio odontológico.

Obtención del PRP: Al paciente en ayunas con un tiempo no mayor a 12 horas, se le extrajo sangre de la vena cefálica de la flexura del codo, posterior a la colocación del factor de la coagulación liofilizado (VIII o IX). Se empleó doble jeringa con la finalidad de evitar la activación plaquetaria durante la toma de la muestra, la cual se basó en la toma de una primera muestra de 2,5 ml sangre que se dispensó en un tubo de vidrio

con etilen-diamino-tetraacético (EDTA) que se utilizó para evaluar parámetros hematológicos. Seguidamente se tomó una segunda muestra de 9 ml de sangre para obtener el PRP, que se colocó en tubo plástico cónico que contenía un 1 ml citrato de sodio al 3,8% y se llevó a una centrifuga clínica IEC® de rotor oscilante durante 8 minutos a una velocidad de 1400 rpm (267G) (4).

Posteriormente se extrajo el sobrenadante de PRP quedando en el tubo la porción correspondiente de glóbulos rojos y blancos. Se indujo la coagulación mediante la adición de cloruro de calcio (Cl_2Ca+) al 10% en una relación de 0,05 ml por cada mililitro de PRP, obteniéndose un gel o coágulo blanco de plaquetas que fue colocado en alvéolo postexodoncia.

Procedimiento Quirúrgico: Las cirugías dentoalveolares fueron realizadas por un cirujano bucal entrenado. En el grupo (A) se colocó en el alvéolo postextracción el PRP y en ambos grupos (A y B) se realizó hemostasia local con gasa embebida en ácido tranexámico de 500mg, durante 10 minutos hasta lograr hemostasia satisfactoria. Se indicó realizar la misma terapia cada 8 horas durante 7 días, dieta líquida y blanda durante 7 días, terapia con hielo en la zona tratada durante las primeras 24 horas y terapia analgésica postquirúrgica con Acetaminofén de 500 mg cada 8 horas, solo si había dolor. La evaluación clínica post operatoria se realizó a las 24, 48, 72 horas, 7 y 15 días, donde se evaluó la presencia o ausencia de sangrado postquirúrgico.

RESULTADOS

El estudio estuvo conformado por 13 pacientes hemofílicos (12 con hemofilia A y 1 con hemofilia B), en edades comprendidas entre 9 a 45 años (promedio de edad de $20,53 \pm 11,88$ años). Cinco pacientes tenían un grado leve de deficiencia del factor, seis eran moderados y dos casos grave; fueron practicadas cirugías dentoalveolares simples y complejas.



Se realizaron 25 procedimientos quirúrgicos dentoalveolares y de estos en 13 se aplicó PRP, en los alveolos postexodoncia que constituyeron 10 exodoncias simples y 3 exodoncias complejas, incluyeron: incisiones, colgajo mucoperiostico, osteotomía y sutura. Se presentó sangrado postoperatorio en cuatro procedimientos (3 simples y 1 complejo) en pacientes con hemofilia moderada y uno con hemofilia leve que presentaba enfermedad periodontal; a su vez la hemorragia postquirúrgica se presentó a las 24 horas, 48 horas y en dos procedimientos a los 7 días (Tabla 1).

La Tabla 2 describe los procedimientos en los que no se administró PRP en el alvéolo postexodoncia, se realizaron 11 procedimientos dentoalveolares, 11 exodoncias simples y 1 exodoncia compleja, hubo sangrado postoperatorio a las 24 horas y a los 7 días en 3 exodoncias, que correspondieron a un hemofílico leve y dos pacientes con hemofilia moderada.

En total, de los 7 casos que presentaron sangrado posterior a la cirugía, 1 fue controlado con hemostasia local con compresión en la zona de la exodoncia con gasa embebida en ácido tranexámico, manteniendo la dieta líquida y blanda por 7 días; y en los 6 restantes se logró control hemostático satisfactorio empleando medidas hemostáticas locales y la aplicación de una nueva terapia de remplazo con el factor deficiente (Tablas 1 y 2).

En dos pacientes con hemofilia grave se realizaron cinco procedimientos de exodoncia simple, 2 de ellos recibieron PRP y en 3 se utilizó la terapia convencional, y en ninguno de los casos se presentó sangrado postquirúrgico.

DISCUSIÓN

En la actualidad existe la tendencia a la utilización de productos derivados de la sangre como el

TABLA 1
PROCEDIMIENTOS QUIRÚRGICOS REALIZADOS EN LOS PACIENTES CON HEMOFILIA
DONDE SE EMPLEÓ PLASMA RICO EN PLAQUETAS

Caso	Tipo de Hemofilia	Edad	Dientes	Exodoncia	UI Administradas	EP	Sangrado Postquirúrgico	Nueva terapia de remplazo
1	A Leve	9	84	Simple	500 UI	No	No	No
2	A Leve	22	47	Compleja	2000 UI	No	No	No
3	A Leve	27	28	Simple	2500 UI	No	No	No
4	A Leve	38	44	Simple	2500 UI	No	No	No
5	A Leve	45	21	Simple	2500 UI	Sí	Sí (7 días)	Sí
6	A Leve	45	38	Compleja	2500 UI	No	No	No
7	A Moderado	27	48	Compleja	2500 UI	Sí	Sí (7 Días)	Sí
8	A Moderado	27	14	Simple	2500 UI	Sí	Sí (24 Horas)	Sí
9	A Moderado	12	36	Simple	1500 UI	No	Sí (48/72 Horas/7 Días)	Sí
10	A Moderado	12	85	Simple	1500 UI	No	No	No
11	A Moderado	12	55	Simple	1500 UI	Sí	No	No
12	B Grave	12	53,55	Simple	4500 UI	No	No	No

UI: Unidades Internacionales del Factor de Reemplazo pudiendo ser Factor VIII o IX de acuerdo al tipo de hemofilia.
 EP: Enfermedad periodontal.

Tabla 2
Procedimientos quirúrgicos realizados en los pacientes con hemofilia
donde no se empleó plasma rico en plaquetas.

Caso	Tipo de Hemofilia	Edad	Dientes	Exodoncia	UI Administradas	EP	Sangrado Postquirúrgico	Nueva Terapia de Reemplazo
1	A Leve	22	15	Simple	2500 UI	Sí	Sí (24 Horas)	Si
2	A Leve	33	12	Simple	2500 UI	No	No	No
3	A Leve	38	47	Simple	2500 UI	No	No	No
4	A Leve	45	11	Simple	2500 UI	No	No	No
5	A Leve	22	24	Simple	2500 UI	No	No	No
6	A Moderado	27	38	Compleja	2500 UI	Si	Sí (7 Días)	Si
7	A Moderado	12	65	Simple	1500 UI	Si	Sí (6 Días)	AT
8	A Moderado	12	53 y 65	Simple	1000 UI	No	No	No
9	B Grave	12	63	Simple	4500 UI	No	No	No
10	A Grave	9	64,73	Simple	500 UI	No	No	No

UI: Unidades Internacionales del Factor de Reemplazo pudiendo ser Factor VIII o IX de acuerdo al tipo de hemofilia. EP: Enfermedad periodontal. AT: Acido Tranexámico.

gel de fibrina y el PRP, como técnica hemostática adicional en pacientes con trastornos hemorrágicos, logrando con ello disminuir el sangrado postquirúrgico y mejorar la cicatrización, gracias de los factores de crecimiento proporcionados por las plaquetas presentes. En los adultos y niños con hemofilia sometidos a procedimientos quirúrgicos dentoalveolares del presente estudio, no se observó diferencia en la disminución del sangrado postquirúrgico cuando se aplicó cualquiera de las dos terapias (con PRP o sin PRP); sin embargo, el dolor reportado por los pacientes y el proceso inflamatorio postquirúrgico en los que se aplicó PRP fue menor.

Al respecto, Nurden y col. (3) reportaron que el PRP es un método sencillo para utilizar en cirugía menor, que puede mejorar la calidad de vida de los pacientes con trastornos hereditarios de la coagulación diferentes a la hemofilia; entre los beneficios se incluyen no sólo la seguridad biológica y disminución del sangrado, sino también que educa y promueve a los pacientes a buscar ayuda a tiempo para tratar el dolor local, en pro-

cedimientos tales como exodoncias o úlceras en la piel.

En la serie de casos reportados en la presente investigación, se observó que el sangrado disminuye y se detiene en el alveolo y los tejidos blandos alrededor del mismo, durante el contacto físico del PRP en el lecho quirúrgico ya que este favorece la formación de nueva fibrina, coincidiendo con lo reportado por otros investigadores (3). La secreción de factores de crecimiento derivados de las plaquetas se ve facilitada por la retracción del coágulo, por lo que la aplicación del PRP debe ser realizado antes de la retracción del coágulo. Los factores de crecimiento pueden unirse a la molécula de fibrina y establecer gradientes quimiotácticos, facilitando el reclutamiento de células en el sitio de la lesión y promoviendo el crecimiento celular (17, 18), lo que clínicamente se manifestó en una curación y cierre gingival del alvéolo que fue más acelerada en los procedimientos realizados en los pacientes que recibieron este derivado sanguíneo con fines hemostáticos.



El PRP constituye una terapia muy utilizada en la cirugía general; se ha descrito su acción en procedimientos de cirugía menor donde se aplican coágulos ricos en plaquetas autólogas, en extracciones dentales o en biopsias de la piel, pero también se reportan los buenos resultados obtenidos cuando se usan en pacientes que presentan lesiones como las úlceras en miembros inferiores en las cuales se observa regeneración del tejido ulcerado en un tiempo menor que el observado en los pacientes en quienes se utilizó terapias convencionales (18).

Es importante hacer referencia que en el presente estudio se utilizó Cl_2Ca+ para inducir la formación del gel de plaquetas, constituyéndose una alternativa fácil y segura de obtener la coagulación del PRP para utilizarse en el ámbito odontológico en nuestro país, a diferencia del uso de trombina bovina reportado por otros autores (17), la cual no está disponible en Venezuela, además de tener un costo elevado y el riesgo elevado de ocasionar efectos adversos.

En ese sentido se describe que durante la formación del coágulo, las plaquetas exponen fosfatidilserina en su superficie para fomentar y ampliar la generación de trombina, factor clave para la generación de fibrina. Algunos investigadores incorporan trombina dentro del coágulo durante la formación de fibrina, ya que esta también tiene propiedades estimulantes de células (20). Sin embargo, coincidimos con Nurden y col. (3) al afirmar que los coágulos de plaquetas autólogas constituyen un tratamiento económico, seguro porque se pueden preparar sin la necesidad de usar trombina, promueven en el paciente la confianza para someterse a un procedimiento odontológico necesario y oportuno, garantizando la disminución de reacciones de hipersensibilidad porque al originarse durante su gelificación trombina autóloga, se evita la utilización trombina de origen bovino. Por otro lado, la venopunción necesaria para la obtención de la sangre venosa para su preparación es un procedimiento bien aceptado por la mayoría de estos pacientes,

ya que son sometidos continuamente a esta maniobra por las terapias de reemplazo con el factor deficiente.

A pesar de que este estudio no evidenció mayor prevención de sangradopost operatorio con el uso del PRP, si se observó que el PRP en pacientes, niños y adolescentes con grado grave de hemofilia, resultó en ausencia de hemorragia postexodoncia en la serie de casos descritos y esto pudiera explicarse porque la mayoría de estos casos, no presentaban patologías del periodonto; a diferencia de los pacientes leves y moderados, quienes eran adultos y se presentaron en la consulta con algún grado de patología periodontal inflamatoria (Gingivitis o Periodontitis). En ese sentido es conocido que los procesos inflamatorios periodontales predisponen al sangrado, siendo este mayor si los tratamientos quirúrgicos odontológicos son exodoncias simples o complejas en dientes permanentes, porque generan mayor lesión tisular.

Adicionalmente, es importante resaltar que el hecho de no observarse hemorragia postexodoncia en dientes primarios, con o sin rizólisis fisiológica, en los procedimientos quirúrgicos realizados en los hemofílicos severos, contribuyó a mejorar la aceptación de futuros tratamientos odontológicos, disminuyendo la aprehensión de los pacientes con hemofilia y sus representantes, lo que puede favorecer que desde edades tempranas se fomente la salud bucal y evitar procedimientos quirúrgicos complejos en etapas posteriores de la vida (8). Al respecto, se ha descrito que los adultos con trastornos hereditarios de la coagulación son un grupo particular de pacientes con un mayor riesgo de sangrado excesivo después de los procedimientos odontológicos (18-21) en particular, si la cirugía oral se ha complicado en el pasado, ya que frecuentemente las hemorragias pueden amenazar la vida (22-25).

En este estudio se emplearon concentrados liofilizados de factor VIII y IX elevando el factor deficiente a más de 50 UI/L una hora antes del procedimiento odontológico, Acido Tranexámico de

500 mg de manera tópica en el sitio de la lesión para inhibir la fibrinolisis y se aplicó PRP autólogo como técnica hemostática, a diferencia de lo reportado por Piot y col. (16), quienes emplearon la terapia de remplazo con factores recombinantes (los cuales no están disponibles en nuestra localidad), elevando el factor igualmente a 50UI/dl una hora antes pero también lo hicieron 24 horas después del procedimiento odontológico quirúrgico. De manera similar emplearon agentes antifibrinolíticos por vía oral y/o endovenosa a razón de 20mg/kg de peso corporal, cada 8 horas por 10 días y como medida hemostática local se usó sutura no reabsorbible, colágeno microfibrilar y gel de fibrina (Biocol®, Laboratoire LFB; o Tissucol®, Laboratoire Baxter) en el alvéolo post exodoncia. En la presente investigación se describe el uso del PRP como medida hemostática, innovando los protocolos descritos y ajustados a la realidad económica y social de nuestra localidad (Maracaibo-Venezuela), a diferencia de lo descrito por otros autores (16).

Por otro lado, los dos pacientes con la forma grave de la enfermedad a quienes se le realizaron cinco exodoncias (dos con PRP y tres sin PRP) no presentaron sangrado postquirúrgico, es probable que el PRP sea una terapia alternativa eficiente y de bajo costo para el paciente hemofílico grave y que por la gravedad de su condición cumplen de forma más eficaz los cuidados postquirúrgicos sugeridos por el profesional de la odontología, promoviendo tal vez la ausencia de sangrado. Al respecto, Franchini y col. (11) reportaron un 1,9% de complicaciones hemorrágicas, ocurriendo mayormente en pacientes con hemofilia A severa y moderada sometidos a múltiples extracciones dentales, a diferencia de lo descrito en este estudio preliminar, que para evitar la menor cantidad de eventos adversos solo se realizó una exodoncia a la vez.

Por otra parte, estos autores emplearon un protocolo amplio y costoso como lo fue la administración de Factor VIII o IX elevando el factor entre 40 a 50% durante 7 a 15 días después de la

cirugía (11, 26), a diferencia del presente trabajo donde se aplicó solamente una única terapia de remplazo y PRP como medida hemostática local adicional, logrando utilizar la mínima cantidad de factor de remplazo como lo reporta también Hewson y col. (15).

Todo lo anteriormente descrito, lleva a señalar que son necesarios más estudios que muestren la efectividad del PRP en trastornos hemorrágicos hereditarios tomando en cuenta la gravedad de la hemofilia, así como un seguimiento en el tiempo sobre la evaluación posterior de los procedimientos quirúrgicos odontológicos, a fin de asegurar los beneficios en el control de la hemostasia y en el cierre gingival postexodoncia. El PRP pudiera ser una herramienta terapéutica valiosa para la cirugía bucal, ya que puede promover la disminución de la terapia de remplazo en los pacientes con hemofilia, todo con el objetivo final de mejorar su calidad de vida especialmente en países donde se hace difícil su adquisición y evitar las terapias transfusionales con factores deficientes liofilizados de manera reiterada en los pacientes que se someten a cirugía dentoalveolar.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Dohan DM, Choukroun J, Diss A, Dohan SL, Dohan AJ, Mouhyi J, Gogly B. Platelet-rich fibrin (PRF): a second generation platelet concentrate. Part I: Technological concepts and evolution. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2006; 101: e37-e44.
2. Marx RE, Carlson ER, Eichstaedt RM, Schimmele SR, Strauss JE, Georgeff KR. Platelet-rich plasma: growth factor enhancement for bone grafts. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1998; 85: 638-46.
3. Nurden P, Youlouz-Marfak I, Siberchicot F, Kostrzewa E, Andia I, Anitua E, Nurden AT. Use of autologous platelet-rich clots for the prevention of local injury bleeding in patients with severe inherited mucocutaneous bleeding disorders. *Haemophilia* 2011 Jul; 17(4):620-4.
4. Anitua E. Plasma rich in growth factors: preliminary results of use in the preparation of future sites for implants. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1999 Jul-Aug; 14(4):529-35.



5. Martínez-Zapata M, Martí-Carvajal A, Solà I, Bolibar I, Expósito J, Rodríguez L, Garcia J. Efficacy and safety of the use of autologous plasma rich in platelets for tissue regeneration: a systematic review. *Transfusion* 2009; 49:44-56.
6. Hitchings EJ. The oral health of individuals with haemophilia: a review of the literature. *N Z Dent J* 2011 Mar; 107(1):4-11.
7. Hewson ID, Makhmalloof P. Management of third molar removal with a single dose of recombinant factor IX (BeneFIX) and local measures in severe haemophilia B. *Aust Dent J* 2010 Sep; 55(3):322-24.
8. Bernardoni C, Arteaga M, Weir J, Gómez O, Rodríguez C. Enjuague bucal con ácido tranexámico como única terapia en procedimientos odontológicos de pacientes hemofilia. *Rev. Iberoamericana. Tromb. Hemostasia* 1994; 7: 146-148.
9. Azhar S, Yasdanie N, Muhammad N. Periodontal status and IOTN interventions among young hemophiliacs. *Haemophilia* 2006 Jul; 12(4):401-404.
10. Laguna P, Klukowska A. Management of oral bleedings with recombinant factor VIIa in children with Haemophilia A and inhibitor. *Haemophilia* 2005; 11:2-4.
11. Franchini M, Rossetti G, Tagliaferri A, Pattacini C, Pazzoli D, Lorenz C, Del Dot L, Ugolotti G, Dell'aringa C and Gandini G. Dental procedures in adult patients with hereditary bleeding disorders: 10 years experience in three Italian Hemophilia Centers. *Haemophilia* 2005 Sep; 11(5):504-509.
12. Brewer AK, Roebuck EM, Donachie M, Hazard A, Gordon K, Fund D and Clarkson J. The dental management of adult patients with haemophilia and other congenital bleeding disorders. *Haemophilia* 2003 Nov; 9(6):673-7.
13. Vinal C, Stassen LF. The dental patient with a congenital bleeding disorder. *J Ir Dent Assoc* 2008 Feb-Mar; 54(1):24-8.
14. Mulkey TF. Outpatient treatment of hemophiliacs for dental extractions. *J Oral Surg* 1976 May; 34(5): 428-34.
15. Hewson I, Makhmalloof P, Street A, McCarthy P, Walsh M. Dental surgery with minimal factor support in the inherited bleeding disorder population at the Alfred Hospital. *Haemophilia* 2011 Jan; 17(1): e185-8.
16. Piot B, Sigaud-Fiks M, Huet P, Fressinaud E, Trossaert M, Mercier J. Management of dental extractions in patients with bleeding disorders. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2002 Mar; 93(3):247-50.
17. Nurden AT, Nurden P, Sanchez M, Andia I, Anitua E. Platelets and wound healing. *Front Biosci* 2008 May 1; 13:3532-48.
18. Anitua E, Sánchez M, Nurden AT, Nurden P, Orive G, Andia I. New insights into and novel applications for platelet-rich fibrin therapies. *Trends Biotechnol* 2006 May; 24(5): 227-34.
19. Anitua E, Aguirre JJ, Algorta J, Ayerdi E, Cabezas AI, Orive G, Andia I. Effectiveness of autologous preparation rich in growth factors for the treatment of chronic cutaneous ulcers. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater* 2008 Feb; 84(2): 415-21.
20. Smyth SS, McEver RP, Weyrich AS, Morrell CN, Hoffman MR, Arepally GM, French PA, Dauerman HL, Becker RC. Platelet functions beyond hemostasis. *J Thromb Haemost* 2009 Nov; 7(11): 1759-66.
21. Kats JO, Terezhalmay GT. Dental management of the patients with hemophilia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1988 Jul; 66(1): 139-44.
22. Piot B, Fiks-Sigaud M, Ferri J, Gordeeff A, Mercier J. Tooth extraction in hemophiliacs and patients with von Willebrand's disease. Therapeutic proposals a propos of 26 cases. *Rev Stomatol Chir Maxillofac* 1994; 95(4): 263-7.
23. Keila S, Kaufman A, Itckowitch D. Uncontrolled bleeding during endodontic treatment as the first symptoms for diagnosing von Willebrand's disease. A case report. *Oral Surg Oral Med Pathol* 1990 Feb; 69(2): 243-6.
24. Vinkier F, Vermeylen J. Dental extractions in hemophilia. Reflections on 10 years experience. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1985 Jan; 59(1): 6-9.
25. Heiland M, Weber M, Schmelzle R. Life-threatening bleeding after dental extraction in a haemophilia A patient with inhibitors to factor VIII: a case report. *J Oral Maxillofac Surg* 2003 Nov; 61(11): 1350-3.
26. Santagostino E, Mannucci PM, Bianchi Bonomi A. Guidelines on replacement therapy for haemophilia and inherited coagulation disorders in Italy. *Haemophilia* 2000 Jan; 6(1): 1-10.



INSTRUCCIONES A LOS AUTORES

Revista Científica del Hospital Coromoto

La Revista Científica del Hospital Coromoto publica trabajos originales, revisiones y reporte de casos clínicos en español e inglés, que contribuyan al avance del conocimiento en ciencias de la salud. También incluye una sección de “Cartas al Editor”.

Envío del manuscrito

El manuscrito (Word para Windows), con su correspondiente lista de verificación y acompañado de una carta de presentación al editor, debe ser enviados por correo electrónico a la dirección revhospital-coromoto@gmail.com. Las tablas y las figuras, si las hubiese, deben estar al final del trabajo y además deben ser enviadas como archivos individuales (uno por cada figura o tabla). Además del manuscrito, se deben incluir los nombres de tres posibles árbitros, con su dirección electrónica. El Comité Editorial se reserva el derecho de decidir si utiliza alguno de los revisores sugeridos. Todo lo referente a la correspondencia, incluidos la opinión de los árbitros, los requerimientos, producto de la revisión del trabajo y la notificación de la decisión del Comité Editorial, será realizado por correo electrónico.

Carta de presentación

El manuscrito debe estar acompañado de una carta firmada por todos los autores, donde se manifiesta que han participado activamente en la ejecución del mismo, que no ha sido publicado con anterioridad y que conocen que se está enviando a publicación a la Revista.

La autoría debe estar basada en: 1) Contribución sustancial a la concepción y diseño del estudio, obtención de datos o su análisis e interpretación, 2) Revisión crítica del artículo y 3) Aprobación de la versión final a ser publicada. La obtención de fondos, la colección de datos o la supervisión del grupo de investigación, por sí solos, no justifican la autoría. Aquellos miembros del grupo que no cumplan con los criterios para ser autores, deben ser mencionados, con su permiso, en la sección de “**Agradecimientos**”. Los autores deberán firmar una planilla, donde especifiquen su participación. El orden de aparición de los autores, debe ser una decisión conjunta del grupo y deben aparecer aparte, la dirección del autor de correspondencia y su correo electrónico.

Sistema de Arbitraje

Para este proceso se usará la vía electrónica. Todos los trabajos serán sometidos a la consideración del Comité Editorial de la Revista, el cual decidirá si deben ser enviados a arbitraje, o si se rechazan por no cumplir las normas editoriales o no tener la calidad suficiente. El arbitraje de Trabajos Originales y Reportes de Casos será realizado por tres expertos en el área objeto de la comunicación y solo por uno en el caso de las Revisiones. Dichos árbitros tendrán un plazo de dos meses para enviar su respuesta. Si las opiniones de dos árbitros coinciden, el Comité Editorial podrá tomar una decisión; en caso de discrepancia, esperará la opinión del tercer árbitro. Si la situación lo amerita, se podrán solicitar otras opiniones.

El nombre de los árbitros, así como el de los autores del trabajo, será estrictamente confidenciales. Los autores recibirán, tanto en el caso de modificaciones como en el de rechazo, las opiniones completas respecto al trabajo. Solo en casos excepcionales, el Comité Editorial podrá modificar la presentación de dichas opiniones.

El plazo para responder a las recomendaciones de los árbitros, tendrá un máximo de dos meses, pasados los cuales, el trabajo será rechazado o readmitido como nuevo.

Normas Editoriales

Todo trabajo debe estar escrito a doble espacio, con amplios márgenes y numeración de páginas.

Los **Trabajos Originales**, las **Revisiones** y los **Reportes de Casos**, deben ser contribuciones inéditas de importancia para el avance del conocimiento en el tema objeto de estudio. Deben incluir en la primera página: el Título del trabajo y el nombre completo de los autores (sin usar títulos profesionales), seguidos por superíndices de números consecutivos, que correspondan a cada una de las instituciones a las que están afiliados.

En renglones apartes, se escribirán de tres a seis palabras claves en español y en inglés y un título corto de no más de 75 caracteres, en el idioma en el cual fue realizado el manuscrito. A continuación de presentarán un resumen en español y el título y el resumen (**Abstract**), ambos en inglés.

Si el autor no está capacitado en el idioma inglés, es importante que consulte a un especialista en lengua inglesa, antes de enviar los trabajos o resúmenes en ese idioma. Un trabajo puede ser rechazado, si requiere de muchas correcciones lingüísticas.

Los **Trabajos Originales**, estarán divididos en: Resumen en español e inglés, Introducción, Material y Métodos o Pacientes y Métodos (si el trabajo se refiere a seres humanos), Resultados, Discusión, Agradecimientos y Referencias. La Revista no tiene una sección para Conclusiones, sino que estas deben formar parte del final de la Discusión.

El **Resumen**, debe establecer los objetivos, las observaciones originales y las conclusiones basadas en los resultados presentados. No debe contener referencias **ni ser estructurado** y no contener más de 250 palabras. Al final se debe incluir una pequeña conclusión. Se deben evitar las abreviaturas y si son necesarias, se deben definir en la primera mención.

Los estudios con humanos deben incluir, en la descripción del Material utilizado, la aprobación por parte del Comité de Ética de la institución donde se realizó la investigación y seguir los delineamientos de la Declaración de Helsinki de 1975, revisada en 1983 y el consentimiento de los individuos o números de Historia de los Hospitales y no se aceptarán fotografías del rostro del paciente sin su consentimiento escrito. Aquellos estudios que involucren animales, también deben seguir el Código de Ética correspondiente, que cumpla con los estándares internacionales establecidos para el uso, cuidado y tratamiento humano de los animales de laboratorio.

Los **Resultados**, debe ser presentados en tiempo pretérito, en una secuencia lógica en el texto, tablas y figuras. No debe repetirse la información que esté en las tablas y figuras. Solo se deben resaltar las observaciones importantes.

La **Discusión** debe hacer énfasis en los aspectos nuevos e importantes del estudio y relacionar los resultados obtenidos con los hallados en otras investigaciones. Debe contener las implicaciones de los nuevos hallazgos, sus limitaciones, las conclusiones y sugerir los delineamientos de futuras investigaciones.

Las **Revisiones** deben estar escritas, preferentemente por especialistas en el campo objeto de las mismas y contener las contribuciones del autor, ya sea en las referencias o con una discusión del tema revisado. No se aceptarán revisiones que consistan meramente de una descripción bibliográfica, sin incluir un análisis. El cuerpo de las revisiones es libre, aunque es conveniente subdividirlo en secciones.

Los **Reportes de Casos** deben consistir en la presentación de casos clínicos poco frecuentes en la práctica médica. Deben incluir la descripción del caso y una discusión con el apoyo bibliográfico correspondiente.

Las **Cartas al Editor**, deben ser comentarios a publicaciones recientes en la revista y en lo posible, no deben exceder dos páginas, incluidas las referencias.

Tablas. Las tablas deben ocupar una página cada una y estar numeradas en romanos. Deben contener un título descriptivo escrito en mayúsculas y centrado. Las columnas no deben separarse con líneas. Las notas referentes a lo expresado en el cuerpo de la tabla, deben ser escritas al pie de la misma, precedidas de los símbolos correspondientes. La revista no acepta la expresión “Fuentes de información”, cuando se refiere a resultados presentados en el mismo artículo, solo si provienen de otro material. Si el artículo está escrito en español, los números decimales se deben separar con una coma y si está escrito en inglés, con un punto.



Figuras. Para las figuras deben seguirse los siguientes puntos generales:

- Cada figura debe ser enviada en un archivo separado, en el programa donde fue generada (por ejemplo GraphPad Prism ®)
- El número de la figura debe ser arábigo y estar de acuerdo con la secuencia en el texto.
- Asegurarse que el tipo de letra y el tamaño, sean uniformes.
- Utilizar solamente los formatos, Arial, Courier, Symbol o Times.
- Las imágenes deben ser de un tamaño apropiado al solicitado para la versión impresa.
- Las leyes de las figuras se deben enviar por separado, con suficiente información para no tener que recurrir al texto.

Fotografías. Pueden ser en blanco y negro o en color, deben tener un contraste adecuado para su reproducción y estar en formato TIFF, con las siguientes condiciones: las fotografías en color o en gradaciones de gris, deben tener un mínimo de 300 dpi, las de figuras y gráficos un mínimo de 600 dpi y la combinación de ambas de 500 dpi. En el caso de las microfotografías electrónicas, debe extremarse el cuidado de la nitidez de los hallazgos reportados y señalarlos por medio de símbolos. También se debe indicar el aumento utilizado.

Las leyes no deben estar incorporadas a la fotografía y estas deben presentarse en página aparte, en forma lo suficientemente explicativa, sin tener que acudir al texto.

La Revista no aceptará fotografías a color para ser impresas en blanco y negro.

Referencias. Todas las referencias deben estar en el texto con un número entre paréntesis y citadas por orden de aparición, según las normas internacionales “Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals 2000”, <http://www.icmje.org>; es decir, primero apellido con la letra inicial en mayúscula e iniciales del nombre, también en mayúscula (sin puntos), de todos los autores. Los nombres de todos los autores deben ir en **negritas** y separados entre sí, por comas. No se aceptarán los términos “y col.” o “et al.”. El título completo del trabajo tendrá mayúsculas solo al inicio y en los nombres propios. El título de la revista debe ser abreviado de acuerdo al **Index Medicus** (<http://www.nlm.nih.gov>), seguido del año de publicación; volumen: y primera y última páginas, separadas por un guión. No se aceptarán como referencias, observaciones no publicadas, comunicaciones personales o trabajos enviados a publicación; sin embargo, estos podrán aparecer citados entre paréntesis. Si el autor es una organización, se coloca el nombre de la misma como referencia.

Ejemplos:

- **Referencias de publicaciones periódicas:** Al Awad A, Chirinos J, Baena S, Pírela C, Brea A, Yajure M. Hepatectomía laparoscópica en tumor sólido benigno. Informe de un caso clínico. Cirugía y cirujanos 2009; 77 (3): 223-227.

- **Referencias de libros:** Palanivelu, C. El arte de la cirugía laparoscópica. Tomo 1. Venezuela: Amolca; 2011, p 53-56.

- **Artículos de libros:** Selander G. Associative strategies. In: Burrage M, Torstendahl R, editors. Professions in theory and history. Rethinking the study of the professions. London: Sage; 1990. p. 139-50.

- **Memorias de Congresos:** Devonish N, Villasmil N, Castillo A, Ortiz N, Leal J. Anestesia general balanceada para separación quirúrgica de siamesas onfalópagas (Resumen). Memorias del III Congreso XII Jornadas Científicas “Dres. Eligio Nucette y Lilia Meléndez de Nucette”, 2008. Maracaibo, Venezuela. P 214.

- **Tesis:** Demarchi P. Hipertensión portal correlación: Hallazgos ecográficos en escala de grises vs espectro Doppler y Doppler color (Tesis Especialista en Imágenes). Maracaibo, Zulia. Universidad Bolivariana de Venezuela.

- **Revista en formato electrónico:** Morse SS. Factors in the emergence of infectious diseases. Emerg Infect Dis [serial online] 1995 Jan-Mar [cited 1996 Jun 5]; 1(1): [24 screens]. Available from: URL: <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/eid.htm>.

Costo de publicación: la revista no cobra por página impresa. Si el autor requiere la Revista ésta será enviada con pago a destino.



AUTORIDADES

Ministerio del Poder Popular para la Energía y Minería

Presidente de PDVSA

Ing. Rafael Ramírez

Vicepresidente de PDVSA

Eulogio Del Pino

Director Enlace de Salud

Director Ejecutivo de Occidente

Ricardo Coronado

Director Ejecutivo de Salud

Dr. Freddy Rojas

PDV Servicios de Salud, S.A.

Dr. Freddy Leal

Coordinador General Hospital Coromoto

Dr. Tulio Chacín

Coordinador Docente del Hospital Coromoto

Dr. Adel Al Awad

