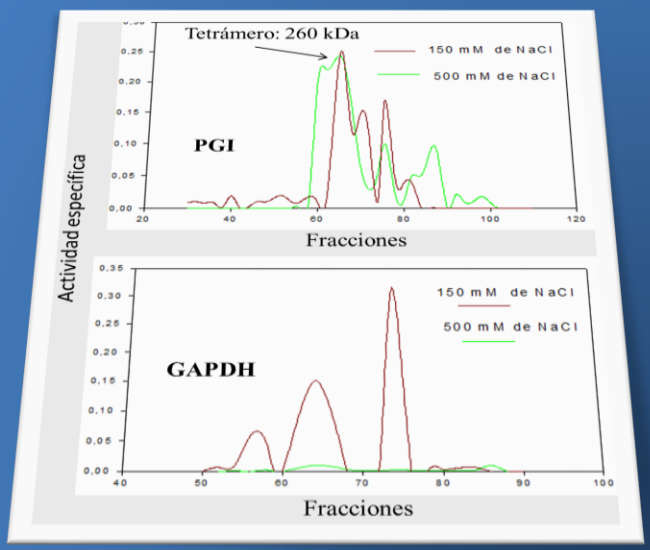
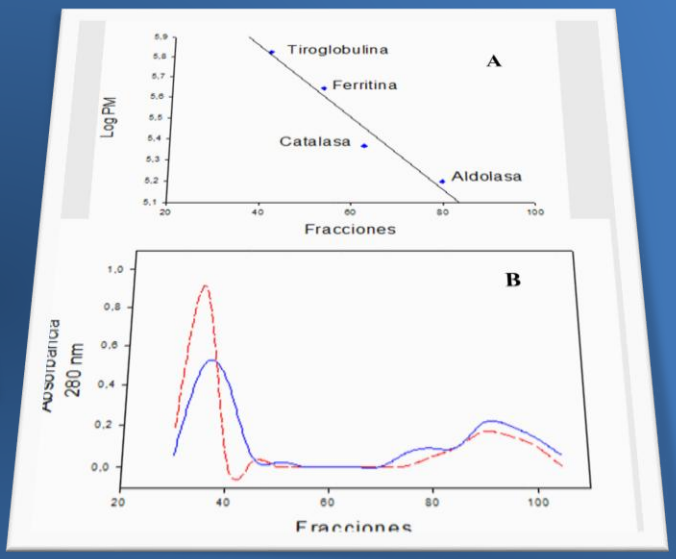
Depósito Legal: PPI201102ME3815

ISSN: 2244-8136

Acta BIOCLÍNICA

Volumen 6, N°12
Julio/Diciembre 2016





Vielma y Col. *Acta Bioclinica 2016:6(12)*

Universidad de Los Andes
Facultad de Odontología
Centro de Investigaciones Odontológicas
Laboratorio Integrado de Biología Celular y Molecular

ACTA BIOCLINICA Volumen 6, N° 12, Julio/Diciembre 2016

Tabla de Contenidos Depósito Legal: PPI201102ME3815

ISSN: 2244-8136

EDITORIAL **PAGINAS**

ORGANIZACIÓN DEL CONOCIMIENTO UNIDAD Y DIVERSIDAD HUMANA 1-3

ORGANIZATION OF KNOWLEDGE HUMAN UNITY AND DIVERSITY

Gladys Velazco Viloria

ORIGINALES

ACTIVIDAD ANTIBACTERIANA E HIPOGLICEMIANTE DE LOS EXTRACTOS CRUDOS DEL PHYLLANTHUS SALVIAEFOLIUS H.B.K. (EUPHORBIACEAE) DE LOS ANDES VENEZOLANOS 4-21

ANTIBACTERIAL AND HYPOGLYCEMIC ACTIVITY OF THE RAW EXTRACTS OF PHYLLANTHUS SALVIAEFOLIUS H.B.K. (EUPHORBIACEAE) FROM THE VENEZUELAN ANDES

Silvana Villarreal , Irama Ramírez-González, Mariana Solorzano Judith Velasco , Tulia Díaz, Carlos Ciangherotti , Juan Carmona

HALLAZGOS CLINICOS ODONTOLOGICOS EN MALTRATO INFANTOJUVENIL EN EL DEPARTAMENTO DE ODONTOLOGIA FORENSE DEL CICPC MERIDA-VENEZUELA 22-36

ACTA BIOCLINICA Volumen 6, N° 12, Julio/Diciembre 2016

Tabla de Contenidos Depósito Legal: PPI201102ME3815

ISSN: 2244-8136

DENTAL CLINICAL FINDINGS IN ABUSED CHILDREN AND YOUTH IN THE FORENSIC DEPARTMENT OF DENTISTRY OF CICPC MÉRIDA-VENEZUELA

Karen Castellanos , Dexy Gómez, Rosalba Florido, Nancy Díaz, Yanet Simancas

INTERACCIONES PROTEÍNA - PROTEÍNA ENTRE ENZIMAS DEL GLICOSOMA DE *Leishmania mexicana mexicana*. CARACTERIZACIÓN PRELIMINAR 37-59

PROTEIN - PROTEIN INTERACTIONS BETWEEN ENZYMES OF *Leishmania mexicana mexicana* GLYCOSOMES. PRELIMINARY CHARACTERIZATION

José Vielma, Yanauri Bravo, Juana Villarreal, Jean Cerinza, Armando Briceño

USO DE ESTATINAS MAS SULFATO DE MAGNESIO VERSUS NIMODIPINA COMO TRATAMIENTO PARA LA PREVENCIÓN DEL VASOESPASMO CLÍNICO EN PACIENTES CON HEMORRAGIA SUBARACNOIDEA NO TRAUMÁTICA 60-86

STATIN USE MORE NIMODIPINE VERSUS MAGNESIUM SULFATE AS A TREATMENT FOR THE PREVENTION OF

ACTA BIOCLINICA Volumen 6, N° 12, Julio/Diciembre 2016

Tabla de Contenidos Depósito Legal: PPI201102ME3815

ISSN: 2244-8136

CLINICAL VASOSPASM IN PATIENTS WITH NONTRAUMATIC SUBARACHNOID HEMORRHAGE.

Odionnys Ramos-Luces, Wilber Dumoulins, Alfonso Cáceres-Cauro, María Ovalles, Gregolina Rojas, Pedro Marin, Rafael Useche, María Soledad-Figuera.

EFECTIVIDAD DE LA CITOLOGIA POR ASPIRACION CON AGUJA FINA GUIADA POR ULTRASONIDO (BAAF-US) COMO MÉTODO DIAGNÓSTICO EN EL NÓDULO TIROIDEO Y SU CORRELACION CON LOS RESULTADOS HISTOPATOLÓGICOS 87-106

EFFECTIVENESS ASPIRATION CYTOLOGY ULTRASOUND GUIDED FINE NEEDLE (FNA-US) AS A METHOD IN DIAGNOSIS THYROID NODULE AND ITS CORRELATION WITH HISTOPATHOLOGIC RESULTS

Juan Araujo, Marinied López

REVISONES

ALTERACIONES TEMPOROMANDIBULARES. REVISIÓN DE LA LITERATURA. 107-121

ALTERATIONS TEMPOROMANDIBULAR. LITERATURE REVIEW.

ACTA BIOCLINICA

Volumen 6, N° 12, Julio/Diciembre 2016

Tabla de Contenidos

Depósito Legal: PPI201102ME3815

ISSN: 2244-8136

Lorena Bustillos, Ania Manoocheri, Marinela Serrano, Sandra Zabala

DIMORFISMO SEXUAL EN MANDÍBULAS HUMANAS REVISIÓN DE LA LITERATURA 122-145

SEXUAL DIMORPHISM OF THE HUMAN MANDIBLE LITERATURE REVIEW

Carla David , Yimaira Gamboa, Nancy Díaz

ACTA BIOCLINICA

Volumen 6, N° 12, Julio/Diciembre 2016

Editorial

Depósito Legal: PPI201102ME3815

G. Velazco

ISSN: 2244-8136

ORGANIZACIÓN DEL CONOCIMIENTO UNIDAD Y DIVERSIDAD HUMANA

ORGANIZATION OF KNOWLEDGE HUMAN UNITY AND DIVERSITY

Gladys Velazco Viloria[1]

1. **Universidad de Los Andes, Facultad de Odontología, Centro de Investigaciones Odontológicas**

gvelazco@ula.ve

La especie humana es una relación compleja dialógica y recursiva ente la unidad y la diversidad y su diversidad en la unidad. Existe una unidad humana y también existe una diversidad humana. La diversidad no está solamente en los rasgos psicológicos, culturales y sociales del ser humano. Existe también una diversidad propiamente biológica en el seno de la unidad humana, no sólo hay una unidad cerebral sino mental, psíquica, afectiva e intelectual. Además, las culturas y las sociedades más diversas tienen principios generadores u organizadores comunes. Es la unidad humana la que lleva en sí los principios de sus múltiples diversidades. Lo fundamental es comprender que aquello a lo que llamamos *"naturaleza humana"* no es nada sustancial: se trata de una misma *matriz organizacional* generadora de unidad y diversidad (Morin, 2002). Para Edgar Morin: la moderna patología de las ideas está en el idealismo, donde la idea oculta la realidad en vez de traducirla, así, esa idea es tomada como única realidad. La enfermedad de la doctrina está en el doctrinarismo y en el dogmatismo, que cierran a la teoría sobre ella misma y la petrifican. Y la patología de la racionalidad en la racionalización, pues encierra a lo real en un sistema coherente de ideas parcial y unilateral, no sabe que una parte de la realidad es irracionalizable, no sabe que la racionalidad tiene por misión dialogar con lo irracionalizable

(Morin, 2003: 34). Nuestros conocimientos trabajan y se logran a través de la selección y la descalificación de datos significativos. Es decir, nuestro conocimiento, o separa, distingue, y desarticula, o une, asocia, e identifica, es decir, jerarquiza lo principal y lo secundario, y centraliza en función de un núcleo de nociones maestras. Pareciera que el único objetivo es el de aislar las variables de las interacciones permanentes en un sistema, y nunca el de considerar con precisión las interacciones permanentes del sistema. Paradójicamente, los estudios en la superficie de los fenómenos son ciertamente mucho más complejos de lo que se piensa. El racionalista Descartes profundizó en las críticas de Galileo y Bacon sobre los métodos y creencias existentes, pero al contrario de este último, que se inclinaba por la práctica de un método inductivo basado en hechos observados, Descartes hizo de las matemáticas el modelo para toda ciencia al aplicar sus métodos deductivos y analíticos a todo campo del saber, compartió la idea de Bacon en cuanto a que la meta de la ciencia es la de dominar y controlar a la naturaleza; sólo el conocimiento científico nos dará la posibilidad de transformarnos en dueños de ella. Descartes decidió reconstruir el conocimiento humano sobre una base absolutamente certera y rechazó cualquier creencia, incluso la de su propio existir hasta que pudiera probarla como verdadera –escepticismo metodológico–, y fundó la prueba lógica de su propia existencia en el acto de dudar de ella con su famosa afirmación; pienso, luego existo. Su fundamental separación de mente y cuerpo, conocida como dualismo, hizo plantear el problema de la explicación de cómo dos sustancias tan diferentes como cuerpo y mente pueden afectarse la una a la otra, problema que fue imposible resolver y que ha sido desde entonces motivo prioritario de interés en la filosofía (Mardones, 1991). Descartes formuló el paradigma científico por excelencia, el de la simplificación, que regido por los principios de disyunción reducción-abstracción, hace separar al sujeto pensante de la cosa extensa, y separa así, a

la filosofía de la ciencia. Este paradigma permite los enormes progresos del conocimiento científico a través del dominio de la ciencia. Dicha manera de concebir al universo, ha proporcionado la autorización científica para establecer la manipulación de los recursos naturales, misma que se ha vuelto una constante de nuestra cultura occidental. El método de reducir fenómenos complejos ha quedado tan arraigado en nuestra cultura que común y equívocadamente es identificado como el único método científico. Es cierto que tiene mucho éxito, especialmente en el campo de la física y la biología, pero también que ha limitado otros posibles caminos para la investigación científica, es por ello que abrirnos al cambio de paradigmas científicos nos hara más críticos y aún más metodistas en el momento de la comprensión y organización de los conocimientos.

ACTA BIOCLINICA
Trabajo Original
Villarreal y Col

Volumen 6, N° 12, Julio/Diciembre 2016
Depósito Legal: PPI201102ME3815
ISSN: 2244-8136

ACTIVIDAD ANTIBACTERIANA E HIPOGLICEMIANTE DE LOS EXTRACTOS CRUDOS DEL PHYLLANTHUS SALVIAEFOLIUS H.B.K. (EUPHORBIACEAE) DE LOS ANDES VENEZOLANOS

Silvana Villarreal [1], Irama Ramírez-González[1], Mariana Solorzano [1], Judith Velasco [2], Tulia Díaz[2], Carlos Ciangherotti [3], Juan Carmona [4]

1. **Instituto de Investigaciones. Facultad de Farmacia y Bionalisis. Universidad de Los Andes. Mérida, Venezuela.**
2. **Departamento de Microbiología y Parasitología. Facultad de Farmacia y Bioanálisis. Universidad de Los Andes. Mérida-Venezuela.**
3. **Laboratorio de Neuropéptidos. Facultad de Farmacia. Universidad Central de Venezuela.**
4. **Departamento de Farmacognosia y Medicamentos Orgánicos. Facultad de Farmacia y Bioanálisis. Universidad de Los Andes. Mérida-Venezuela.**

Correspondencia: Silvana Villarreal Rivas. Oficina de Educación Médica. Facultad de Medicina. Universidad de Los Andes. Av. Don Tulio, Mérida. Teléfono: (0274)2403106.

E-mail: silvanab@ula.ve

Recibido: 12/1/2016
Aceptado: 3/3/2016

ACTA BIOCLINICA
Trabajo Original
Villarreal y Col

Volumen 6, N° 12, Julio/Diciembre 2016
Depósito Legal: PPI201102ME3815
ISSN: 2244-8136

RESUMEN

En este trabajo se estudiaron las actividades antibacteriana e hipoglicemiante de los extractos de diclorometano y metanol de las hojas del *Phyllanthus salviaefolius* H.B.K. (Euphorbiaceae). La actividad antibacteriana se determinó por el método de difusión en agar con discos contra bacterias Gram positivas y Gram negativas. El extracto metanólico presentó actividad contra *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 y *Enterococcus faecalis* ATCC 29212. El extracto de diclorometano presentó actividad hipoglicemiante óptima a la dosis de 100 y 300 mg/kg. De acuerdo a la literatura consultada es la primera vez que se reporta la actividad biológica para esta especie vegetal.

PALABRAS CLAVE: Actividad antibacteriana, actividad hipoglicemiante, *Phyllanthus salviaefolius, Euphorbiaceae, Staphylococcus aureus, Enterococcus faecalis.*

ANTIBACTERIAL AND HYPOGLYCEMIC ACTIVITY OF THE RAW EXTRACTS OF PHYLLANTHUS SALVIAEFOLIUS H.B.K. (EUPHORBIACEAE) FROM THE VENEZUELAN ANDES

ABSTRACT

In this work the antibacterial and hypoglycemic activity of dichloromethane and methanolic extracts from the leaves of *Phyllanthus salviaefolius* H.B.K. *(Euphorbiaceae)* was studied. The antibacterial activity was determined by the diffusion method in agar against Gram positive and Gram negative bacteria. The methanolic extract presented activity against *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 and *Enterococcus faecalis* ATCC 29212. On the other hand the dichloromethane

Recibido: 12/1/2016
Aceptado: 3/3/2016

Volumen 6, N° 12, Julio/Diciembre 2016
Depósito Legal: PPI201102ME3815
ISSN: 2244-8136

extract presented good hypoglycemic activity at 100 mg/kg and 300 mg/kg doses. In agreement to the consulted literature it is the first time that brings the biological activity for this vegetable species.

KEYWORDS: Antibacterial activity, hypoglycemic activity, *Phyllanthus salviaefolius, Euphorbiaceae, Staphylococcus aureus, Enterococcus faecalis.*

INTRODUCCIÓN

Una de las familias botánicas mejor representadas en la región Andina es la Euphorbiaceae en la que se incluyen aproximadamente 300 géneros y 8000 especies, entre los más importantes se encuentran: *Euphorbia*, *Phyllanthus*, *Hevea*, *Aleurites*, *Croton*, *Manihot*, *Ricinus*, *Pedilanthus* y *Jatropha*, entre otras (1,2). Estudios etnobotánicos en la India revelan que en la medicina tradicional se hace uso de plantas de esta familia (3,4), ya que es una de las angiospermas más diversas en hábito, hábitat y morfología (5). El género *Phyllanthus* consiste en 700 especies tropicales, de los cuales 200 son neotropicales y 76 de ellas se conocen en Venezuela, las cuales están ampliamente distribuidas en todo el territorio (6). En los últimos años se han intensificado los estudios químicos y farmacológicos de algunas especies del *Phyllanthus*. Esta evaluación habla de los conocimientos adquiridos por los estudios farmacológicos, bioquímicos y clínicos *in-vitro* e *in-vivo* que se han llevado a cabo con extractos y compuestos activos. Los datos disponibles en la literatura, indican la presencia de flavonoides, alcaloides, cumarinas, saponinas, aminoácidos, mucílagos, lignanos, terpenos y/o esteroides, sustancias reductoras, taninos, principios amargos y astringentes, glicósidos y quinonas, que respaldan la mayoría de sus usos en la medicina popular como un antiviral, antiespasmódico, antialérgico y en el tratamiento de los trastornos genito-urinario, por lo tanto las plantas de este género

Recibido: 12/1/2016
Aceptado: 3/3/2016

Volumen 6, N° 12, Julio/Diciembre 2016
Depósito Legal: PPI201102ME3815
ISSN: 2244-8136

presentan un potencial interés terapéutico como una fuente de nuevas drogas (7-11).

Algunas especies del *Phyllanthus* tienen importancia en la medicina tradicional, debido a que infusiones de las hojas, los tallos y las raíces de diversas plantas de este género, han sido usadas por muchos años en Brasil y otros países como remedios tradicionales para el tratamiento de los cálculos de riñón y vesícula, la diabetes, la disentería y otras infecciones intestinales, así como antiinflamatorio y analgésico (12-14). Diversas investigaciones han demostrado actividad antiviral del *Phyllanthus* spp. frente a los virus de la Hepatitis B (VHB), el Virus Herpes Simple tipo 1 (VHS-1) y el Virus de Inmunodeficiencia Humana tipo 1 (VIH-1) (15-19). Además, algunas especies representan una valiosa fuente para la producción de compuestos naturales con actividad antitumoral, antibacteriana, antifúngica y antioxidante (20-22). La especie *P. salviaefolius*, en América, está distribuida en los países: Colombia, Costa Rica, Ecuador, Perú (15) y a nivel nacional en los Estados: Táchira, Mérida, Trujillo y Sucre (6). En las localidades en las que se ubica esta especie es conocida con diferentes nombres comunes, como: juquere, yuco, juco, cascarudo, cedrillo, chirrichao, madura, piedro (1). No existen reportes fitoquímicos, ni de actividad biológica para esta especie, considerando los aspectos antes mencionados, en el presente trabajo se evaluó la actividad antibacteriana e hipoglicemiante de los extractos de diclorometano y metanol de las hojas de dicha especie vegetal.

METODOLOGÍA

Material vegetal. La especie *P. salviaefolius* (Euphorbiaceae), fue recolectada en las cercanías de la población de Mucurubá, Estado Mérida – Venezuela a 2371 m.s.n.m. Un *Voucher specimen*, fue depositado en el Herbario MERF de la Facultad de Farmacia y Bioanálisis de la Universidad de Los Andes, bajo el SVNº 01. Luego se procedió a confirmar la determinación botánica de la especie con la ayuda de un taxónomo especialista.

Recibido: 12/1/2016
Aceptado: 3/3/2016

Volumen 6, N° 12, Julio/Diciembre 2016
Depósito Legal: PPI201102ME3815
ISSN: 2244-8136

Preparación de los extractos.

Se recolectaron 1025 g de hojas de la especie, luego de secas y molidas (500 g) se sometieron a una extracción exhaustiva a temperatura ambiente (TA) con diclorometano y posteriormente con metanol. Los extractos obtenidos se concentraron a presión reducida a temperatura de 40 ºC, obteniéndose 22 g y 103 g de los extractos de diclorometano y metanol respectivamente. Para la preparación de los distintos patrones para las pruebas antibacterianas, se pesaron 5 g de cada extracto y se disolvieron con 10 mL de diclorometano y 5 mL con metanol para obtener una concentración final de 500 mg/mL para el primero y 1000 mg/mL para el último. Las muestras restantes se enviaron al Laboratorio de Neuropéptidos de la Facultad de Farmacia, Universidad Central de Venezuela, para los ensayos de la actividad hipoglicemiante.

Evaluación de la actividad antibacteriana.

Impregnación de los discos: Para la evaluación de la actividad antibacteriana, se impregnaron discos de papel filtro (6 mm diámetro) con 20 µL de cada extracto con concentraciones de 500 y 1000 mg/mL. Además, se impregnaron discos con lo solventes utilizados (diclorometano y metanol), como control negativo. Estos discos se dejaron secar a TA y en condiciones de esterilidad con luz ultravioleta, durante 12 horas (23).

Preparación del inóculo bacteriano: Los cultivos bacterianos (*Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Enterococcus faecalis* ATCC 29212, *Escherichia coli* ATCC 25992, *Klebsiella pneumoniae* ATCC 23357 y *Pseudonoma aeruginosa* ATCC 27853) se mantuvieron en tubos con agar conservado en cuña, a TA. Para la reactivación de las cepas se sembraron en Agar Tripticasa Soya con la finalidad de obtener colonias aisladas y de estas se tomó un pool de colonias para sembrarlas en 2,5 mL de caldo Müeller Hinton y luego se incubaron a 37 °C durante 18 horas. Cada inóculo bacteriano se preparó a partir del cultivo en caldo en solución salina fisiológica (SSF) estéril comparándolo con el patrón de turbidez de

Recibido: 12/1/2016
Aceptado: 3/3/2016

Volumen 6, N° 12, Julio/Diciembre 2016
Depósito Legal: PPI201102ME3815
ISSN: 2244-8136

Mac Farland N° 0,5 a fin de obtener 10^6-10^8 UFC/mL (23).

Análisis microbiológico: La actividad antibacteriana de los extractos *del P. salviaefolius* H.B.K., se evaluó por el método en agar con discos, colocando en una placa de Petri agar Müeller Hinton. Una vez solidificado, se inóculo el microorganismo en la superficie del agar con un hisopo estéril, luego se colocaron los discos de papel de filtro, previamente impregnados con las diferentes concentraciones de los extractos y con los controles negativos (diclorometano y metanol). También se colocó el disco estándar del antibiótico de referencia como control positivo para cada uno de los microorganismos respectivamente (Ampicilina-Sulbactam® 10/10 µg, Vancomicina® 30 µg, Kanamicina® 30 µg, Ceftazidina® 30 µg y Piperacilina-Tazobactam® 100/10 µg). Posteriormente el medio de cultivo inoculado se sometió a preincubación durante 18 horas a 4 ºC y luego se incubó a 37 ºC durante 24 horas. Se realizó la lectura de los halos de inhibición a las 24 horas. El diámetro de la zona de inhibición, producto de la actividad antibacteriana se expresó en mm, la prueba se consideró negativa cuando se observó desarrollo microbiano alrededor de los discos, al igual que el control negativo. Los ensayos se realizaron por duplicado (23).

Concentración inhibitoria mínima (CIM): Se determinó solo con el extracto que mostró actividad antibacteriana. La CIM se le realizó a las reuniones del percolado del extracto metanólico. La elución del percolado se hizo utilizando solventes y mezclas de solventes en orden de polaridad creciente. Se obtuvieron 7 reuniones, con un rango de concentración de 160-1025 mg/mL, de las cuales se hizo una dilución 1:10 para determinar el rango de dilución en el cálculo de la CIM, la cual se realizó por el método de difusión en agar con discos (23). La CIM se define como la concentración más baja capaz de inhibir el crecimiento bacteriano (24).

Evaluación de la actividad hipoglicemiante aguda en ratas.

Recibido: 12/1/2016
Aceptado: 3/3/2016

Volumen 6, N° 12, Julio/Diciembre 2016
Depósito Legal: PPI201102ME3815
ISSN: 2244-8136

Se basó en el método descrito por Verspohl (25) y modificado por Guerrero *et al.,* (26). Se utilizaron ratas adultas de un peso comprendido entre 180 y 250 g, todas fueron machos de la cepa Sprague-Dawley. Los extractos fueron administrados por vía oral en suspensión con carboximetilcelulosa al 1 %, se probaron los extractos de diclorometano (DCM) y metanol. Los animales se mantuvieron con libre acceso al agua y a los alimentos hasta 12 horas antes del experimento (ayuno) y fueron distribuidos en grupos ($n \geq 5$), según el protocolo de tratamientos utilizado. La glibenclamida (hipoglicemiante oral) fue usada como control positivo, el vehículo (los solventes) como control negativo y se utilizaron varias dosis de los extractos. Todos los tratamientos son administrados oralmente por gavaje. Antes de la administración de los tratamientos, se tomó una muestra de sangre de la vena caudal de la cola del animal, a través de una pequeña incisión en la punta de la misma, para estimar la glucosa sanguínea basal (tiempo cero). Luego se midió la glucosa a las 1,5; 3; 5; 7 y 9 horas post-tratamiento. La glucosa se determinó por el método enzimático de la glucosa oxidasa, empleando un glucómetro comercial. Los resultados se muestran como el porcentaje de variación de la glicemia, calculada a través de la siguiente ecuación:

$$\% \text{ variación de glicemia} = [(Gi - Gt) / Gi] \times 100 \% \quad \text{(Ec.1)}$$

En donde Gi es el valor de glicemia inicial (tiempo cero) y Gt es el valor de glicemia a las 1,5; 3; 5 y 7 horas post-tratamiento.

Recibido: 12/1/2016
Aceptado: 3/3/2016

Volumen 6, N° 12, Julio/Diciembre 2016
Depósito Legal: PPI201102ME3815
ISSN: 2244-8136

RESULTADOS

Actividad antibacteriana de los extractos crudos del *P. salviaefolius* H.B.K.

En la **Tabla 1** se expresan los resultados de la valoración de la actividad antibacteriana de los extractos de diclorometano y metanol obtenidos de las hojas del *P. salviaefolius* H.B.K., contra bacterias Gram positivas y Gram negativas, estos microorganismos son morfológicamente y fisiológicamente diferentes y estos resultados son representativos de la actividad antibacteriana de los extractos de esta especie. En tal sentido, sólo el extracto metanólico inhibió el desarrollo de las bacterias Gram positivas, *S. aureus* ATCC 25923 y *E. faecalis* ATCC 29212 a una concentración de 1000 mg/mL. Basados en estos resultados se procedió a realizar un percolado del extracto metanólico, para ello se prepararon mezclas de solventes con polaridad creciente (E_1: hexano 100, acetato de etilo: hexano 25:75, E_2: acetato de etilo: hexano 50:50, E_3: acetato de etilo: hexano 75:25, acetato de etilo 100, E_4: metanol: acetato de etilo 25:75, E_5: metanol: acetato de etilo 50:50, E_6: metanol: acetato de etilo 75:25 y E_7: metanol 100) obteniéndose 7 muestras, de las cuales se hizo una dilución 1:10 para el cálculo de la CIM. La evaluación de la actividad antibacteriana realizada por el método de difusión en agar con discos, reveló que las muestras E_1 (CIM 400 mg/mL), E_2 (CIM 150 mg/mL) y E_5 (CIM 100 mg/mL) presentaron actividad contra el *E. faecalis*. Todas las fracciones ensayadas mostraron actividad contra *S. aureus* con un rango de concentración de 20-160 mg/mL, observándose mayor actividad en E_5 con un halo de inhibición de 24 mm y CIM 20 mg/mL Tabla 2.

Recibido: 12/1/2016
Aceptado: 3/3/2016

ACTA BIOCLINICA
Trabajo Original
Villarreal y Col
Volumen 6, N° 12, Julio/Diciembre 2016
Depósito Legal: PPI201102ME3815
ISSN: 2244-8136

Tabla 1: Actividad antibacteriana del extracto crudo metanólico del *Phyllanthus salviaefolius* H.B.K.

Microorganismos	Zona de inhibición mm (discos 6 mm de diamétro)*					
	Extracto Metanólico[a]	Compuestos de referencia				
		Amp-S (10/10 µg)	Va (30 µg)	Kn (30 µg)	Cef (30 µg)	Pip/T (100/10 µg)
Staphyloccus aureus ATCC 25923	20*	40*	----	----	----	----
Enterococcus faecalis ATCC 29212	15*	----	30*	----	----	----
Escherichia coli ATCC 25922	NA	----	----	27*	----	----
Klebsiella pneumoniae ATCC 23357	NA	----	----	----	42*	----
Pseudomonas aeruginosa ATCC 27853	NA	----	----	----	----	30*

***promedio de dos ensayos, NA: no activo, Amp-S: Ampicilina-Sulbactam®, Va: Vancomicina®, Kn: Kanamicina®, Cef: Ceftazidima®, Pip/T: Piperacilina-Tazobactam®, [a]: concentración 1000 mg/mL.**

Tabla 2: Actividad antibacteriana de las fracciones del extracto metanólico del *P. salviaefolius* H.B.K.

Extractos	Microorganismos			
	***S. aureus* ATCC 25923**	**CIM (mg/mL)**	***E. faecalis* ATCC 29212**	**CIM (mg/mL)**
E_1	9*	100	9*	400
E_2	11*	30	9*	150
E_3	13*	160	NA	NP
E_4	21*	100	NA	NP
E_5	24*	20	10*	100
E_6	22*	77	NA	NP
E_7	22*	47,5	NA	NP

E_1: hexano + acetato de etilo 25:75, E_2: acetato de etilo: hexano 50:50, E_3: acetato de etilo: hexano 75:25 + acetato de etilo 100, E_4: metanol: acetato de etilo 25:75, E_5: metanol: acetato de etilo 50:50, E_6: metanol: acetato de etilo 75:25 y E_7: metanol 100. *Zona de inhibición mm (discos 6 mm de

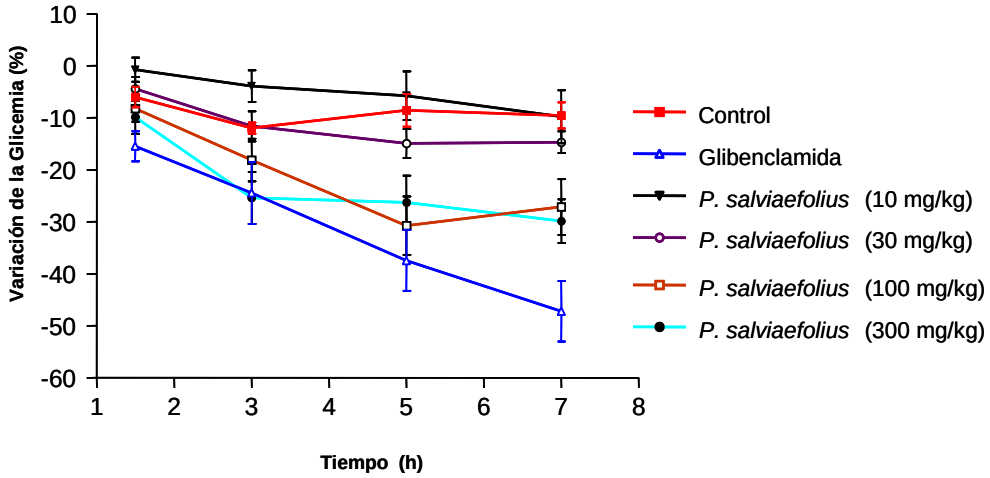
Recibido: 12/1/2016
Aceptado: 3/3/2016

Volumen 6, N° 12, Julio/Diciembre 2016
Depósito Legal: PPI201102ME3815
ISSN: 2244-8136

diámetro), promedio de dos ensayos. NA: no activo. NP: no probado. CIM: concentración inhibitoria mínima, rango de concentración 10-1025 mg/mL.

Actividad hipoglicemiante aguda en ratas de los extractos crudos del *P. salviaefolius* H.B.K.

Para evaluar la actividad hipoglicemiante de los extractos de diclorometano y metanol se utilizaron seis grupos de ratas machos de la cepa Sprague-Dawley (cada grupo constituido por cinco animales). Se suministraron varias dosis de los extractos (10, 30, 100 y 300 mg/kg), la Glibenclamida (hipoglicemiante-referencia) y el vehículo (control negativo). Los niveles de glicemia se midieron utilizando el método de la glucosa oxidasa, al inicio y a las 1,5; 3; 5 y 7 horas post-tratamiento. El extracto con diclorometano mostró actividad hipoglicemiante a la dosis de 100 y 300 mg/kg con una diferencia significativa en algunos tiempos evaluados. La Glibenclamida fue estadísticamente significativa con respecto al control negativo, en todos los casos (**Figura 1**). Los porcentajes de variación de la glicemia fueron los siguientes: -8,22 ± 2,51; -18,13 ± 4,08; -30,75 ± 5,62; -27,15 ± 5,33 a las 1,5; 3; 5 horas (**Figura 2**) y 7 horas (**Figura 3**) respectivamente. El extracto metanólico no presento actividad hipoglicemiante.



Recibido: 12/1/2016
Aceptado: 3/3/2016

ACTA BIOCLINICA
Trabajo Original
Villarreal y Col
Volumen 6, N° 12, Julio/Diciembre 2016
Depósito Legal: PPI201102ME3815
ISSN: 2244-8136

Figura 1. Actividad hipoglicemiante del extracto de diclorometano del *P. salviaefolius*. La diferencia estadísticamente importante para la Glibenclamida con el control negativo correspondiente en cada caso; *p < 0,05; **p < 0,01; ***p < 0,001.

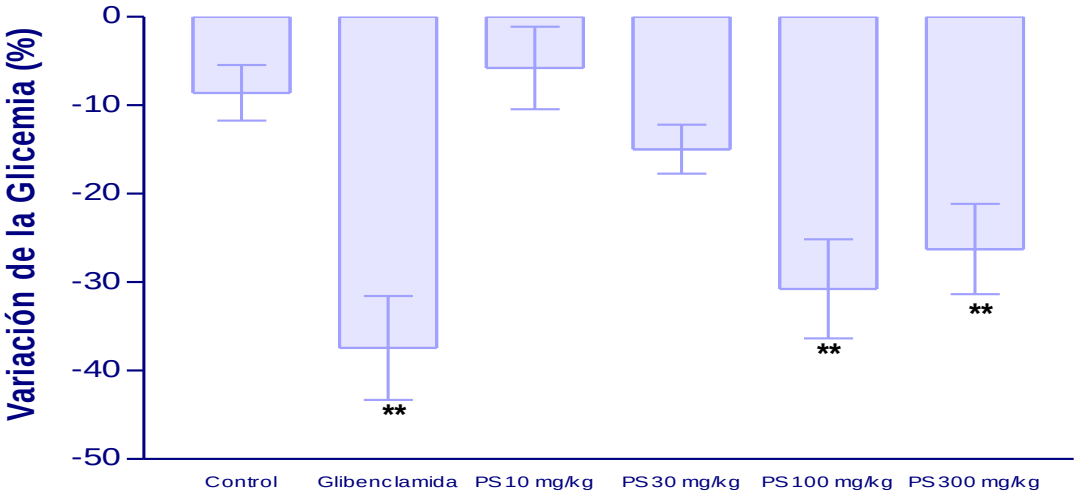
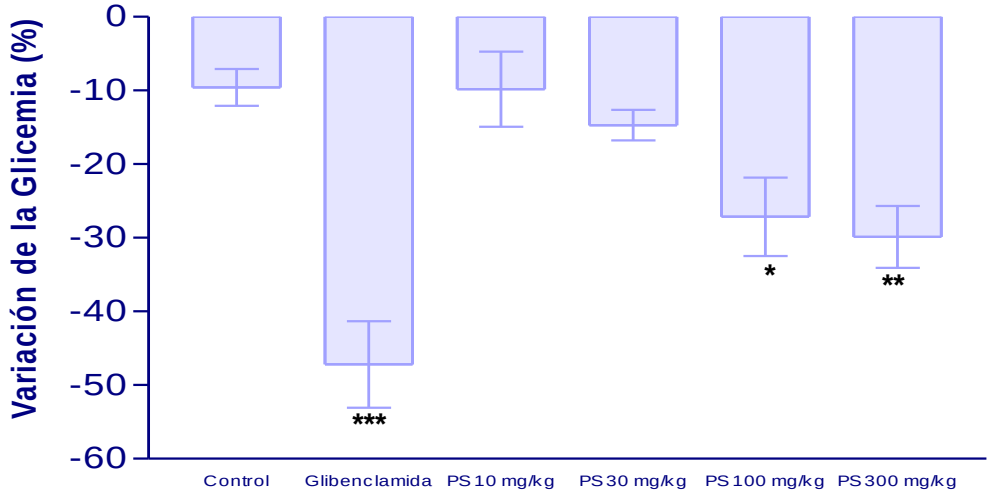


Figura 2. Actividad hipoglicemiante del extracto de diclorometano del *P. salviaefolius* a la quinta hora post-tratamiento. PS= Extracto *Phyllanthus salviaefolius*. **p <0,01.

Figura 3. Actividad hipoglicemiante del extracto de diclorometano del *P. salviaefolius* a la séptima hora post-tratamiento. PS = Extracto *Phyllanthus salviaefolius*. *p < 0,05; **p < 0,01; ***p < 0,001.



Recibido: 12/1/2016
Aceptado: 3/3/2016

Volumen 6, N° 12, Julio/Diciembre 2016
Depósito Legal: PPI201102ME3815
ISSN: 2244-8136

DISCUSIÓN

En este trabajo de investigación se ha valorado la actividad antibacteriana e hipoglicemiante de los extractos crudos de diclorometano y metanol de las hojas del *P. salviaefolius* H.B.K. Con respecto a la actividad antibacteriana observada del extracto metanólico sólo contra las bacterias Gram positivas permite inferir que el mecanismo de acción de o las sustancia(s) activa(s) presente(s) en el mismo, inhiben la síntesis de la pared celular bacteriana (petidoglicano) (27). La aparición e incremento en los últimos años de bacterias Gram positivas multiresistentes, ha dificultado el tratamiento de ciertas infecciones intrahospitalarias y han reducido las opciones terapéuticas, representando las mismas, un problema de salud pública. Esto es particularmente cierto para los *Staphylococcus aureus* resistentes a la Meticilina (MRSA) y *Enterococcus faecalis* resistentes a la Vancomicina (23, 28-31).

Los resultados obtenidos en esta investigación se correlacionan con estudios anteriores realizados con otras especies pertenecientes a este género (20, 32), de los cuales, generalmente, se han aislado compuestos con actividad antibacteriana significativa, tales como flavonoides, lignanos, triterpenos, entre otros (9) aislados y caracterizados en otras especies y a los cuales se les ha demostrado actividad antimicrobiana (33, 34). La actividad antibacteriana exhibida por el extracto metanólico contra estos microorganismos, apoya futuras investigaciones orientadas a aislar y caracterizar el o los compuestos responsable(s) de dicha actividad. Por otra

Recibido: 12/1/2016
Aceptado: 3/3/2016

Volumen 6, N° 12, Julio/Diciembre 2016
Depósito Legal: PPI201102ME3815
ISSN: 2244-8136

parte los resultados obtenidos en el ensayo de la actividad hipoglicemiante del extracto de diclorometano del *P. salviaefolius*, se correlacionan con estudios anteriores realizados a otras especies pertenecientes a este género, de las cuales generalmente se le han aislado compuestos con actividad hipoglicemiante aguda significativa, tales como flavonoides, saponinas, terpenoides entre otros (35-37). En la presente investigación se reveló el potencial antibacteriano e hipoglicemiante del *P. salviaefolius* H.B.K., siendo este el primer reporte para esta especie.

AGRADECIMIENTOS

Al Consejo de Desarrollo Científico, Humanístico y Tecnológico (CDCHT – Mérida- Venezuela, código N° S-FA-14-06-03) por financiar esta investigación. Al Ing. Juan Carmona (Facultad de Farmacia y Bioanálisis) por la identificación del material botánico.

REFERENCIAS

1. Jones SB. Sistemática Vegetal. Editorial McGRAW-HILL: México; 1988.

2. Webster GL. Flora de Nicaragua. Introducción Gimnospermas y Angiospermas. Missouri Botanical Garden Press; 2001.

3. Kala C, Dhyani P, Sajwan B. Developing the medicinal plants sector in northern India: Challenges and opportunities. J. Ethnobiol. Ethnomedicine; 2006, 32: 1-15.

4. Muthu C, Ayyanar M, Raja N, Ignacimuthu S. Medicinal plants used by traditional healers in Kancheepuram

Recibido: 12/1/2016
Aceptado: 3/3/2016

Volumen 6, N° 12, Julio/Diciembre 2016
Depósito Legal: PPI201102ME3815
ISSN: 2244-8136

District of Tamil Nadu, India. J. Ethnobiol. Ethnomedicine; 2006, 2: 43.

5. Babillo VM, Schnee L. Clave de las Familias de Plantas Superiores de Venezuela. Revista de la Facultad de Agronomía. Universidad Central de Venezuela; 1965: 144.

6. Ministerio del Ambiente y de los Recursos Naturales Renovables. Catálogo de la Flora de Venezuela; 1998.

7. Calixto JB, Santos AR, Paulino N, Cechinel V, Yunes RA. The plants of the genus *Phyllanthus* as a potential source of new drugs. Ciênc. Cult. (Säo Paulo); 1997, 49: 422-32.

8. Gutiérrez YI, Miranda MM, Barrio G, Varona TN, Mayoral JJ. Evaluación farmacognóstica y fitoquímica preliminar de *Phyllanthus rebicularis* HBK. Rev. Cubana Farm.; 2000, 34: 56-62.

9. Gertsch J, Tobler RT, Brun R, Sticher O, Heilmann J. Antifungal, antiprotozoal, cytotoxic and piscicidal properties of Justicidin B and new arylnaphthalide lignan from *Phyllanthus piscatorum*. Planta Médica; 2003, 69: 420-24.

10. Bagalkotkar G, Sagineedu S, Saad M, Stanslas J. Phytochemicals from *Phyllanthus niruri* Linn., and their pharmacological properties: a review. Journal of Pharmacy and Pharmacology; 2006, 58: 1559-70.

11. Lam SH, Wang CY, Chen CK, Lee SS. Chemical investigation of *Phyllanthus reticulatus* by HPLC-SPE-NMR and conventional methods. Phytochemical Analysis; 2007, 18: 251-55.

12. Lans C. Ethnomedicines used in Trinidad and Tobago for urinary problems and *Diabetes mellitus.* J. Ethnobiol. Ethnomedicine; 2006, 2: 45.

Recibido: 12/1/2016
Aceptado: 3/3/2016

Volumen 6, N° 12, Julio/Diciembre 2016
Depósito Legal: PPI201102ME3815
ISSN: 2244-8136

13. Kumar D, Kumar S, Vasudeva N. A review: chemistry and biological activities of genus *Phyllanthus*. Journal of Plant Sciences; 2006, 1: 339-46.

14. Bhattacharjee R, Sil PC. Protein isolate from the herb, *Phyllanthus niruri* L. (Euphorbiaceae), plays hepatoprotective role against carbon tetrachloride induced liver damage via its antioxidant properties. Food and Chemical Toxicology; 2007, 45: 817-26.

15. Unander DW, Webster GL, Blumberg BS. Uses and Bioassays in *Phyllanthus* (Euphorbiaceae): a compilation II. The subgenus *Phyllanthus*. Journal of Ethnopharmacology; 1991, 34: 97-133.

16. Fernández RJ, Barrio AG, Romeu AB, Gutiérrez Y, Valdés VS, Parra F. Herpes simplex virus type 1. *Phyllanthus orbicularis*. Antiviral activity. Virucidal activity. Phytotherapy Research; 2003, 17: 980-82.

17. Huang RL, Huang YL, Ou JC, Chen CC, Hsu FL, Chang C. Screening of 25 compounds isolated *Phyllanthus* species for anti-human Hepatitis B virus *in vitro*. Phytother Res.; 2003, 17: 449-53.

18. Valdés S, Barrio G, Gutiérrez Y, Morier L. Evaluación preliminar de la actividad antiviral del extracto acuoso de *Phyllanthus orbicularis* frente al virus VHS-1. Rev. Cubana Med. Trop.; 2006, 55: 169-73.

19. Lam WY, Leung KT, Tik-Wan LP, Ming-Yuen LS, Lik-Yuen CH, Fung KP, Eng-Choon OV, Miu-Yee WM. Antiviral effect of *Phyllanthus nanus* ethanolic extract against Hepatitis B virus (HBV) by expression microarray analysis. Journal of Cellular Biochemistry; 2006, 97: 795-812.

20. Calderón A, Valua F, Castro A, Félix L. Determinación de compuestos orgánicos de *Phyllanthus niruri* L. "Chanca Piedra", actividad antibacteriana y antiviral. V

Recibido: 12/1/2016
Aceptado: 3/3/2016

Volumen 6, N° 12, Julio/Diciembre 2016
Depósito Legal: PPI201102ME3815
ISSN: 2244-8136

Congreso Mundial de Medicina Tradicional Lima-Perú. 2005. Disponible en: congreso mundial/ 000data/ temlib.htm-256k www.medicina.usmp.edu.pe/

21. Kumar S, Sachdeva N, Amir M, Kumar A, Singh SK. Free radical scavenging effect of *Phyllanthus simplex*: *in vitro* and *in vivo* study. Saudi Pharmaceutical Journal; 2007, 15: 55-59.

22. Chatterjee M, Sil PC. Hepatoprotective effect of aqueous extract of *Phyllanthus niruri* on nimesulide-induced oxidative stress in vivo. Indian Journal of Biochemistry & Biophysics; 2006, 43: 299-305.

23. Velasco J, Contreras E, Buitrago D, Velazco E. Efecto antibacteriano de *Virola sebifera* sobre *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina. Ciencia; 2005, 13: 411-415.

24. CLSI. *Clinical and Laboratory Standars Institute*. Performance standars for antimicrobial susceptibility testing; eighteenth informational supplement. CLSI document M100-S18 [ISBN 1-56238-653-0]. Clinical and Laboratory Standars Institute, 940 West Valley Road, Siute 1400, Wayne, Pennsylvania 19087-1898 USA; 2008.

25. Verspohl EJ. Recommended Testing in Diabetes Research. Planta Médica; 2002, 68: 581-90.

26. Guerrero JA, Hersch P, Pedraza CJ, Navarrete A, Mata R. Antihyperglycemic effect of constituents from *Hintonia standleyana* in streptozotocin-induced diabetic rats. Planta Médica; 2005, 71: 1-7.

27. Ryan K, Ray CS. Microbiología Médica. 4 ed. México: McGraw-Hill Interamericana; 2005.

28. Velásquez J, Lizaraso F, Zetola N, Pamo O, Sánchez L, Wong W,

Recibido: 12/1/2016
Aceptado: 3/3/2016

Volumen 6, N° 12, Julio/Diciembre 2016
Depósito Legal: PPI201102ME3815
ISSN: 2244-8136

Hernández R. Vigilancia de la resistencia de *Enterococcus* sp., a la vancomicina y evaluación *in vitro* de nuevas alternativas terapéuticas. Rev. Soc. Perú. Med. Interna; 2002ª, 15: 66-72.

29. Velásquez J, Lizaraso F, Wong W, Alfaro C, Véliz J, Salazar J, Larrea H, Gamarra J, Sacsaquispe R. Vigilancia de la resistencia de *Sthaphylococcus aureus* a la oxacilina-vancomicina y patrones de corresistencia. Rev. Soc. Per. Med. Interna; 2002b, 15:184-89.

30. Picazo J, Betriu C, Rodríguez I, Culebras E, Gomez M. Vigilancia de resistencia a los antimicrobianos: Estudio VIRA. Enferm Infecc Microbiol Clin.; 2004, 22: 517-25.

31. Alvarez C, Cortes J, Arango A, Correa C, Leal A. Resistencia antimicrobiana en unidades de cuidado intensivo de Bogotá, Colombia, 2001-2003. Rev. Salud Pública; 2006, 8: 86-101.

32. Goun E, Cunningham G, Chu D, Nguyen C, Miles D. Antibacterial and antifungal of Indonesial ethnomedical plants. Fitoterapia; 2003, 74: 592-96.

33. Naeem I., Anwar R., Khan T. M. Antibacterial alkaloids of *Saracococca saligna*. Pak. J. Pharm. Sci.; 2005, 18: 3-5.

34. Chen L., Cheng X., Shi W., Lu Q., Go V. L., Heber D., Ma L. Inhibition of growth of *Streptococcus mutans*, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, and vancomycin-resistant *Enterococci* by kurarinone, a bioactive flavonoid isolated from *Sophora flavescens*. J. Clin. Microbiol.; 2005, 43: 3574-75.

35. Hnatyszyn O, Miño J, Ferraro G, Acevedo C. The hypoglycemic effect of *Phyllanthus sellowianus* fractions in streptozotocin-induced diabetic mice. Phytomedicine; 2002, 9: 556–59.

Recibido: 12/1/2016
Aceptado: 3/3/2016

Volumen 6, N° 12, Julio/Diciembre 2016
Depósito Legal: PPI201102ME3815
ISSN: 2244-8136

36. Negri G. Diabetes melito: plantas e princípios ativos naturais hipoglicemiantes. Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences; 2005, 41: 121-42.

37. Barbosa-Filho JM, Vasconcelos TH, Alencar AA, Batista LM, Oliveira RA, Guedes DN, Falcão H de S, Moura MD, Diniz MF, Modesto-Filho J. Plants and their active constituents from South, Central, and North America with hypoglycemic activity. Brazilian Journal of Pharmacognosy; 2005, 15: 392-413.

Recibido: 12/1/2016
Aceptado: 3/3/2016

ACTA BIOCLINICA Volumen 6, N° 12, Julio/Diciembre 2016

Trabajo Original Depósito Legal: PPI201102ME3815

Castellanos y Col ISSN: 2244-8136

HALLAZGOS CLINICOS ODONTOLOGICOS EN MALTRATO INFANTOJUVENIL EN EL DEPARTAMENTO DE ODONTOLOGIA FORENSE DEL CICPC MERIDA-VENEZUELA

Karen Castellanos [1], Dexy Gómez [2], Rosalba Florido [2], Nancy Díaz [3], Yanet Simancas [4]

1. **Odontólogo egresada de la Facultad de Odontología de la Universidad de Los Andes Mérida, Venezuela.**
2. **Odontólogo egresada de la Facultad de Odontología de la Universidad de Los Andes. Mérida, Venezuela.**
3. **Cátedra de Anatomía Patológica. Departamento de Biopatología. Facultad de Odontología. Universidad de Los Andes. Mérida, Venezuela**
4. **Cátedra de Anatomía Humana. Departamento de Biopatología. Facultad de Odontología. Universidad de Los Andes. Mérida, Venezuela**
5. **Cátedra de Clínica del Niño. Departamento de Odontología Preventiva y Social. Facultad de Odontología. Universidad de Los Andes. Mérida, Venezuela**

Correspondencia: Av. las Américas, San José de las Flores bajo calle 2 casa 0-60. Mérida, Venezuela Tel.: 58-424-7763695.

Recibido: 25/02/2016

Aceptado: 5/5/2016

Email: betsa1490@gmail.com

RESUMEN

El maltrato infantojuvenil y el abandono de los niños es un problema social en aumento que no se limita a las profesiones médicas, legales o de servicio social. Los profesionales de la odontología deben ser capaces de detectar, documentar, informar y, con frecuencia, ayudar a tratar a estos pacientes y sus familias. El presente estudio es de tipo descriptivo con diseño transeccional retrospectivo, con una población conformada por la totalidad de niños y adolescentes atendidos en la Medicatura Forense del CICPC (Mérida-Venezuela) durante el período de Enero 2010 a Junio 2013, con el objetivo de describir los hallazgos clínicos de interés odontológico en víctimas de maltrato infantojuvenil. La información fue recolectada en una ficha y los resultados se presentaron en tablas y gráficos de barra porcentual. Las conclusiones arrojaron que las lesiones físicas causadas por hechos violentos habitualmente son inadvertidas. El grupo etario más susceptible fue el de 14 a16 años, las heridas localizadas en labios fueron las lesiones más frecuentes, y la mayoría de las lesiones dentales presentes requirieron tratamiento odontológico general. Se recomienda promover más investigaciones que permitan conocer la magnitud del impacto del maltrato infantojuvenil.

PALABRAS CLAVE: maltrato infantojuvenil, abuso infantil, negligencia.

Recibido: 25/02/2016

Aceptado: 5/5/2016

ACTA BIOCLINICA Volumen 6, N° 12, Julio/Diciembre 2016

Trabajo Original Depósito Legal: PPI201102ME3815

Castellanos y Col ISSN: 2244-8136

DENTAL CLINICAL FINDINGS IN ABUSED CHILDREN AND YOUTH IN THE FORENSIC DEPARTMENT OF DENTISTRY OF CICPC MÉRIDA-VENEZUELA

ABSTRACT

Child and adolescent abuse and neglect of children is a growing social problem that is not limited to medical, legal or social services professions; Dental professionals must be able to identify, document, report and often help treat these patients and their families. This study is descriptive with retrospective Cross-sectional design, with a population consisting of all children and adolescents treated in Forensic Medicine of the CICPC (Mérida, Venezuela) during the period from January 2010 to June 2013 with the aim of describing the clinical findings of dental interest in child and adolescent victims of abuse. Information was collected on a tab and the results are presented in tables and graphs of percentage bar. The findings showed that physical injuries caused by violent events are usually unnoticed, the most susceptible age group was 14-16 years, wounds located in lips were the most frequent injuries, most of present dental lesions required general dental treatment. It is recommended to promote more research in order to know the magnitude of the impact of child and adolescent abuse.

KEYWORDS: child and adolescent abuse, child abuse, neglect**.**

Recibido: 25/02/2016

Aceptado: 5/5/2016

INTRODUCCION

La violencia es un fenómeno mundial que tiene sus orígenes desde la existencia misma del hombre. En este sentido, todo ser humano es susceptible al maltrato, pero existen grupos con alta vulnerabilidad hacia esta situación como son los ancianos, las mujeres y muy especialmente los menores de edad. Durante siglos la agresión al menor ha sido justificada de diversas formas: se les ha sacrificado para agradar a los dioses, como medio de subsistencia para mejorar la especie, o bien como una forma de imponer disciplina. En la historia se encuentran mitos, leyendas y descripciones literarias referentes a la actitud de exterminio y maltrato hacia los menores (1, 2). El abuso infantojuvenil es considerado un problema social en aumento; sin embargo, no recibe gran atención por parte del profesional de la salud, ni de instituciones y organismo de la sociedad civil. Desde hace varios años se han manejado cifras verdaderamente alarmantes de niños que son objeto de la violencia por parte de sus padres, lo que proporciona una idea general de la problemática. En 1996, el fondo de las Naciones Unidas para la infancia (UNICEF), consideró que debido al aumento de la tensiones socio-económicas, de desempleo y a la disminución del salario, en países como Argentina, Ecuador, México, Uruguay y Venezuela, se incrementaron los índices de violencia, a tal grado que en Colombia y Guatemala estos constituyeron unas de las principales causas de defunción en el grupo de 5 a 14 años de edad. Asimismo ,la Organización Mundial de la Salud (OMS), señala que para 1999 aproximadamente 281.00 niños menores de 14 años murieron en el mundo a causa de daños intencionales (2, 3,4). Hay

Recibido: 25/02/2016

Aceptado: 5/5/2016

acuerdo entre las especialidades en considerar dos modelos de violencia infantil: Maltrato por omisión: corresponde el descuido, la desatención o no actuar para satisfacer las necesidades básicas del niño. Maltrato por acción: puede ser físico, psicológico y sexual. En cuanto al maltrato físico como forma de agresión producida por el uso de la fuerza física no accidental tiene consecuencias que pueden ser transitorias o permanentes; y de acuerdo con lo establecido por medicina legal, según la gravedad y época de recurrencia se clasifica como leve, moderado o grave y antigua, reciente o recurrente respectivamente. El maltrato físico produce daño físico, emocional y social (8). Todas las formas de violencia por acción pueden tener manifestaciones en la región buco-facial, que suele generar preocupación por parte del Odontólogo. La prevalencia de la violencia física, como una causa de las lesiones maxilofaciales, oscila entre el 3,3% al 41% en diversos países; sin embargo, la verdadera prevalencia de la violencia es difícil de establecer debido a la falta de denuncias de estos casos (3). El maltrato infantil y el abandono de los niños y adolescentes es un problema social que no se limita a las profesiones médicas, legales o de servicio social. Los profesionales de la odontología no escapan de este problema; por tal razón el odontólogo debe estar en la capacidad de detectar, documentar, informar y ayudar a tratar a estos pacientes y sus familias. No obstante, en muchos países aún no existe una formación adecuada a nivel de pregrado, que aporte las bases necesarias para el correcto diagnóstico del maltrato infantojuvenil por parte del odontólogo (2,7).

Los principios éticos y el Código de Conducta Profesional de la Asociación

Recibido: 25/02/2016

Aceptado: 5/5/2016

Dental Americana (ADA) establecen que: "los odontólogos están obligados a familiarizarse con los signos periorales para reportar abuso infantil y cualquier sospecha de estos casos a las autoridades correspondientes (8).

MATERIALES Y METODOS

El presente estudio fue una investigación de tipo descriptiva, de diseño transeccional retrospectivo. La población estuvo conformada por las fichas odontológicas de 77 niños y adolescentes que acudieron al Departamento de Odontología Forense del Cuerpo de Investigaciones Científicas, Penales y Criminalísticas (CICPC),Municipio Libertador, Estado Mérida-Venezuela durante el período de Enero de 2010 a Junio de 2013 y que presentaron signos clínicos odontológicos sugestivos de maltrato infantojuvenil.

Recibido: 25/02/2016

Aceptado: 5/5/2016

RESULTADOS

I.- De acuerdo al género.

La distribución de frecuencia relativa de acuerdo a la variable género, quedó demostrada en el gráfico 1, encontrándose que el género femenino registró más denuncias con 41 lesionadas representando un 53.2%, mientras que el género masculino registró 36 lesionados (46.8%).

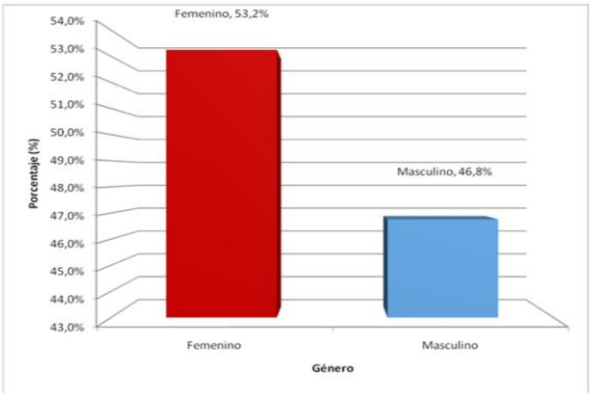


Gráfico 1. Distribución de frecuencia relativa de acuerdo al género

II.- De acuerdo al grupo etario.

En relación a esta variable, en la tabla 2 se presenta la distribución de frecuencia absoluta y relativa. Según el grupo etario, observándose que el grupo más propenso a la violencia fue el de 14 a 16 años con 34 lesionados, correspondiendo al 44,2%, mientas que el menos propenso resultó el grupo menor a 12 años con 6 lesionados representando un 7,8%.

Tabla 2. Distribución de frecuencia relativa y absoluta de acuerdo al grupo etario

Grupo Etario	Muestra (n)	Porcentaje (%)
≤ 12 años	6	7,8
12,01 – 14 años	10	13,0
14,01 – 16 años	34	44,2
>16 años	27	35,1
Total	77	100,0

III.- Según el tipo de lesiones.

En el tabla 3 se observa la distribución de frecuencia relativa y absoluta obtenidas al analizar la variable tipo de lesiones, obteniendo como resultados que las lesiones más frecuentes fueron las de tipo laceraciones, hematomas, heridas y movilidad dental, de las cuales, las heridas representaron el mayor porcentaje de aparición con 93,51%, mientras que la movilidad dental mostróel menor porcentaje con 1,30%.

Tabla 3. Distribución de frecuencia relativa obtenida al analizar la variable tipo de lesiones

Lesiones	Muestra (n)	Porcentaje (%)
Heridas	72	93,51
Hematoma	53	68,83
Laceraciones	49	63,64
Movilidad dental	1	1,30

Recibido: 25/02/2016

Aceptado: 5/5/2016

IV.- Según grado de severidad de las lesiones.

En la tabla 4, se encuentra la distribución de frecuencia relativa y absoluta de acuerdo a la variable grado de severidad de las lesiones; observándose las lesiones leves con un mayor porcentaje (50,6%) de aparición. Asimismo, las lesiones muy graves o gravisimas tuvieronel menor porcentaje con 2,6%.

Tabla 4. Distribución de frecuencia relativa y absoluta de acuerdo al variable grado de severidad de las lesiones

Grado de severidad	Muestra (n)	Porcentaje (%)
Lesiones muy graves o gravísimas	2	2,6
Lesiones graves o menos graves	2	2,6
Lesiones leves	39	50,6
Lesiones muy leves o levísimas	34	44,2
Total	77	100,0

V.- Según la localizacion intraoral de las lesiones.

Al analizar la localizacion intrabucal de las lesiones se evidencióque las lesiones en labios presentaron el mayor porcentaje de aparición con 63,6%, mientras que las lesiones con menor porcentaje fueron las localizadas en la encia, paladar duro y blando, representando el 1,7% en cada una de las regiónes.

Tabla 5. Distribución de frecuencia relativa y absoluta de acuerdo a la variable localizacion intraoral de las lesiones.

	Muestra (n)	Porcentaje (%)
Labios	49	63,6
Dientes superiores	20	34,5
Dientes inferiores	12	20,7

Recibido: 25/02/2016

Aceptado: 5/5/2016

Carrillos	**11**	**19,0**
Comisura labial	**5**	**8,6**
Lengua	**2**	**3,4**
Paladar duro	**1**	**1,7**
Paladar blando	**1**	**1,7**
Encía	**1**	**1,7**

DISCUSIÓN

Por no encontrarse antecedentes internacionales, nacionales ni regionales, con los que se pudieran comparar los resultados obtenidos, la discusión se llevó a cabo en base a los datos arrojados en esta investigación. Al analizar los datos descritos en los registros que fueron facilitados por la Medicatura Forense del CICPC-Mérida, se observó que de los años estudiados, el año donde se presentaron más denuncias sobre el maltrato al niño y adolescente fue el 2011. Esto coincide con la entrada en vigencia de nuevas leyes nacionales como la Ley Orgánica de Protección al Niño, Niña y Adolescente (LOPNA), Ley de protección a la Mujer, entre otros, así como la creación de programas educativos en entidades públicas que han ayudado a las personas a conocer sus derechos y así denunciar agresiones a su integridad, dejando a un lado el miedo que le impedía realizar este tipo de denuncias. Sin embargo Rodríguez y col. (2012) hacen referencia a que uno de los dilemas bioéticos con respecto al maltrato infantil está relacionado con la denuncia del mismo, a veces las víctimas prefieren guardar silencio por temor a nuevos maltratos y por temor a indagaciones que rompan la intimidad familiar (9). En relación al grupo etario, el análisis mostró que las agresiones más denunciadas fue en el grupo de 14-16 años. Dicho

Recibido: 25/02/2016

Aceptado: 5/5/2016

resultado no coincide con los aportados por Kaplow y col. (2007) (10), quienes plantean que el grupo etario más afectado por el maltrato físico corresponde a los menores de cinco años y que en particular, en los menores de dos años, se observaron las formas más severas de maltrato. Al respecto Herrenkohl y col. Citado por Rodríguez y col (2012) realizaron un estudio para avanzar en la comprensión de los efectos del maltrato en el bienestar psicológico de las personas, los resultados muestran que el dolor emocional y trauma psicológico asociado con el maltrato infantil puede convertirse más tarde en manifestaciones de pobre funcionamiento psicosocial y el deterioro durante la adolescencia y la edad adulta. Atendiendo a esta consideración Rodríguez y col. (2012) manifiestan que existen múltiples factores asociados al maltrato infantil como el medio sociocultural, la estructura familiar, el consumo de alcohol y drogas, la inadecuada comunicación entre los padres y las tradiciones de solucionar los conflictos a través de la violencia. Convirtiendo así al adolescente en el grupo más vulnerable al comportamiento violento (9). De igual manera, en la presente investigación, se obtuvo como resultado que el género femenino de las zonas urbanas presentó más denuncias, esto podría deberse a la promoción de la igualdad de género y apropiación de la mujer en cuanto a educación formal, empleo remunerado y participación política resaltando la necesidad de replantear los roles tradicionales entre los hombres y las mujeres en la familia y en la sociedad, igualmente el acceso a la información y al material específico. Con respecto al tipo de lesión encontrada, los resultados reportan que las heridas y su localización en la región labial, fueron las que se presentaron con mayor proporción.

Recibido: 25/02/2016

Aceptado: 5/5/2016

Siendo una de las zonas más expuestas del rostro que al momento de la confrontación, se convierte en la más vulnerable y fácil de agredir. En cuanto a la severidad, las lesiones leves fueron las de mayor prevalencia. Asimismo, se encontró que el elemento causal directo, (el uso de partes corporales para agredir), fue el que presentó un mayor porcentaje al momento de la confrontación. La bioética puede ser un puente, que mediante una reflexión constante lleve a acciones diferentes que permeen las costumbres enraizadas en la sociedad donde la reproducción de hábitos de crianza nocivos mantiene las prácticas maltratadoras y el abuso de los niños como algo cotidiano y natural, y se fomente una cultura de reconocimiento del menor como sujeto de derecho. Los niños deben ser considerados como seres humanos y personas potenciales que tienen derechos y estos deben ser protegidos por adultos que busquen siempre su mayor interés y bienestar (9).

Es importante destacar que este trabajo constituye el primero de esta línea de investigación en Venezuela y en particular en el Estado Mérida, por lo que se considera un gran aporte a la investigación dentro de este campo.

CONCLUSION

1. La violencia infantojuvenil es un grave problema social que en este estudio retrospectivo se evidenció que afecta a niños y adolescentes de 14 a 16 años de edad, del sexo femenino y del área urbana del municipio libertador del Estado Mérida-Venezuela. Siendo las lesiones un su mayoría leves y ubicados con mayor frecuencia en los labios.

Recibido: 25/02/2016

Aceptado: 5/5/2016

2. Es importante resaltar que es el primer trabajo publicado en Venezuela sobre el maltrato infantojuvenil, por lo que se se recomienda crear un instrumento de recolección de datos para los Servicios Odontológicos de Salud, adaptados a las necesidades de los Odontólogos Generales, para que así tengan herramientas para denunciar posibles maltratos y a su vez la ficha sirva de evidencia.
3. Implementar el tema de la violencia infantojuvenil en los programas de formación de los profesionales para estimular una cultura de respeto a la dignidad de la persona. Proveer la orientación profesional para el tratamiento de este fenómeno y así prevenir consecuencias fatales, lamentables e irreversibles.
4. Resaltar la importancia del Odontólogo forense, en todas las Medicaturas Forenses del Estado en donde se atiende este tipo de problemática.
5. Promover más investigaciones para conocer las dimensiones del problema en el Estado Mérida.
6. Crear un instrumento de recolección de datos para los Servicios Odontológicos de Salud, adaptados a las necesidades de los Odontólogos Generales, para que así tengan herramientas para denunciar posibles maltratos y a su vez la ficha sirva de evidencia.
7. Esta investigación queda abierta para la realización de otros proyectos de estudio, ya que contribuye como elemento orientador al dejar una puerta abierta como antecedente o punto de partida para nuevas

Recibido: 25/02/2016

Aceptado: 5/5/2016

indagaciones en torno a cualquier tipo de violencia que resulte de interés para las ciencias forenses, odontológicas o la colectividad en general que desee conocer sobre este grave problema de salud pública.

REFERENCIAS

1. Centro de estudios sociales y de opinión pública. Violencia y maltrato a menores en México. [25-06-2012; 5:35 pm]. Disponible en: http://www.diputados.gob.mx/cesop/doctos/VIOLENCIA-MENORES.pdf

2. Santana Tavira, Rosalinda y Cols. El maltrato infantil: un problema mundial (23-07-2012; 6:05pm) disponible en: http://www.scielosp.org/pdf/spm/v40n1/Y0400109.pdf

3. SuhailHani Al-Amad. Forensicodontology. (20-06-2012, 4pm) disponible en: http://www.smiledentaljournal.com/index.php?option=com_content&view=article&id=140%3Aforensic-odontology&catid=44&Itemid=110

4. Vizcarra L, María B. Maltrato infantil en la ciudad de Temuco. Estudio de prevalencia y factores asociados. Rev. Méd. Chile v.129 n.12 Santiago dic. 2001. (23-07-2012; 6:09pm) disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?pi

Recibido: 25/02/2016

Aceptado: 5/5/2016

d=S0034-98872001001200008&script=sci_arttext

5. Morales C, Mariana C. Rol del odontopediatra en el diagnóstico del maltrato infantil. Acta Odontológica Venezolana, vol. 47 n°3 2009. (20-06-2012. 3:00pm) disponible en: http://www.scielo.org.ve/pdf/aov/v47n2/art30.pdf
6. Crespo B, Ana. Niño maltratado. Rev. Cubana Pediatr v.68 n.3 Ciudad de la Habana sep.-dic. 1996. (23-07-2012; 6:18 pm). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75311996000300007
7. Mouden Lynn D y Cols. Legal issues affecting dentistry's role preventing child abuse and neglect. Revista JADA 1995; 126; 1173-1180. Disponible en: http://jada.info/content/126/8/1173.full.pdf+html
8. Azoala Elena. Maltrato, abuso y negligencia contra menores de edad. Disponible en: http://www.cednna.oaxaca.gob.mx/pdf/biblioteca/violencia/vi11.pdf
9. Rodriguez, Escobay y col. El maltrato infantil desde la perspectiva de la Bioetica, revista Colombiana de la BieticaVol 7 n° 2 Diciembre 2012.
10. Kaplow, J. B., &Widom, C. P. Age of onset of child maltreatment predicts long-term mental health outcomes. (2007).

Recibido: 25/02/2016

Aceptado: 5/5/2016

Journal of Abnormal Psychology, 116(1), 176-187.

Recibido: 25/02/2016

Aceptado: 5/5/2016

ACTA BIOCLINICA Volumen 6, N° 12, Julio/Diciembre 2016

Trabajo Original Depósito Legal: PPI201102ME3815

Vielma y Col ISSN: 2244-8136

INTERACCIONES PROTEÍNA - PROTEÍNA ENTRE ENZIMAS DEL GLICOSOMA DE *Leishmania mexicana mexicana*. CARACTERIZACIÓN PRELIMINAR

José Vielma[1,3], Yanauri Bravo[1], Juana Villarreal[2], Jean Cerinza[3], Armando Briceño[4].

1. **Laboratorio de Neurobiología, Centro de Investigaciones Biomédicas (CIB), Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas (IVIC), Hospital Universitario de Maracaibo, 9no piso, Maracaibo, Venezuela**
2. **Escuela Técnica Agropecuaria Robinsoniana Nacional Mesa Cerrada, Timotes, Venezuela.**
3. **Laboratorio de Análisis Químico (LAQUNESUR), Universidad Nacional Sur del Lago "Jesús María Semprum" (UNESUR), Santa Bárbara de Zulia, Venezuela.**
4. **Laboratorio de Usos Múltiples, Universidad Nacional Experimental Sur del Lago "Jesús María Semprum" (UNESUR), Núcleo La Victoria, Santa Cruz de Mora, Venezuela.**

Recibido: 13/2/2016

Aceptado: 3/4/2016

Correspondencia al autor: José Ramón Vielma Guevara. Laboratorio de Neurobiología, Centro de Investigaciones Biomédicas (CIB), Facultad de Medicina, Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas (IVIC), Hospital Universitario de Maracaibo, 9no piso, Maracaibo, estado Zulia. Teléfono: 51-0261-3231795.

Email: joravig@yahoo.com.

RESUMEN

Leishmania mexicana mexicana es uno de los agentes etiológicos más importantes de la leishmaniosis cutánea en el nuevo mundo, la cual afecta a millones de personas principalmente en países pobres o en vías de desarrollo, generando un problema de salud pública. Este parásito comparte características biológicas con *Trypanosoma cruzi*, *Trypanosoma brucei gambiense*, *Trypanosoma brucei rhodesiense*, entre las más destacadas tenemos: presencia de glicosomas (microcuerpo similar a peroxisomas), cinetoplasto y edición del ARN. A través de cromatografía de filtración en gel (Sepharosa CL6B) se logró caracterizar preliminarmente las interacciones proteína - proteína entre enzimas del glicosoma de *L. mexicana mexicana* cepa AZV obteniéndose la interacción de subunidades de las enzimas hexocinasa (HK), isomerasa de fosfoglucosa (PGI), cinasa del fosfoglicerato (PGK) y la deshidrogenasa del gliceraldehido - 3 - fosfato (GAPDH) con estados de oligomerización distintos a mamíferos y otros Kinetoplastidae; además de la posible interacción de la HK con otras dos proteínas no identificadas aún. Estos datos serán confirmados por técnicas como coinmunoprecipitación, entrecruzamiento o ensayo de dos híbridos; con el propósito de dilucidar el significado de éstas asociaciones y su posible rol en la regulación de la vía glicolítica en *L. mexicana mexicana*.

Recibido: 13/2/2016

Aceptado: 3/4/2016

PALABRAS CLAVE: Hexocinasa, cromatografía de filtración en gel, interacciones proteína - proteína, glicosoma, *Leishmania mexicana mexicana*.

PROTEIN - PROTEIN INTERACTIONS BETWEEN ENZYMES OF *Leishmania mexicana mexicana* GLYCOSOMES. PRELIMINARY CHARACTERIZATION

ABSTRACT

Leishmania mexicana mexicana is one of the most important etiologic agents of cutaneous leishmaniasis in the new world, which affects millions of people mostly in poor or developing countries, creating a public health problem. This parasite shares biological characteristics with *Trypanosoma cruzi*, *Trypanosoma brucei gambiense*, *Trypanosoma brucei rhodesiense*, among the most prominent are: the presence of glycosomes (peroxisome - like microbody), kinetoplast and RNA editing. Through gel filtration chromatography (CL6B Sepharose), we were able to characterize protein - protein interactions between enzymes of *L. mexicana mexicana* glycosome, obtaining preliminary interaction of subunits of the enzymes hexokinase (HK), phosphoglucose isomerase (PGI), phosphoglycerate kinase (PGK) and glyceraldehyde - 3 - phosphate dehydrogenase (GAPDH), with different oligomerization states to mammals and other Kinetoplastidae, plus the possible interaction of HK with two other yet unidentified protein. These data will be confirmed by techniques such as co - immunoprecipitation, cross - linking or

Recibido: 13/2/2016

Aceptado: 3/4/2016

two - hybrid assay, with the aim to determine the significance of these associations and their possible role in regulating the glycolytic pathway in *L. mexicana mexicana*.

KEYWORDS: Hexokinase, gel filtration chromatography, protein - protein interactions, glycosome, *Leishmania mexicana mexicana*.

INTRODUCCIÓN

Los protozoarios del género *Leishmania* son parásitos que originan la leishmaniosis, una enfermedad endémica en las regiones tropicales y subtropicales de África y las Américas, en el subcontinente Indio, en el Mediterráneo y en regiones del suroeste de Asia (1, 2). Los parásitos del género *Leishmania* presentan principalmente dos formas, denominadas promastigotes (extracelulares) y amastigotes (intracelulares). Los promastigotes se encuentran en el vector de la leishmaniosis, dípteros (flebótomos, simúlidos) hembras, y los amastigotes se encuentran en el fagolisosoma de los macrófagos de mamíferos (1). Al igual que otros organismos pertenecientes al orden Kinetoplastidae familia Trypanosomatidae, *L. mexicana mexicana* presenta estructuras subcelulares como el cinetoplasto, el glicosoma y procesos como la transcripción discontinua o la corrección / edición del ARN, únicos en estos protozoarios. En el glicosoma se encuentran, entre otras, muchas de las enzimas de la vía glicolítica, que en *L. major* y *L. donovani* van desde la hexocinasa hasta la cinasa del fosfoglicerato (3). Los glicosomas altamente purificados se obtienen por una combinación de

Recibido: 13/2/2016

Aceptado: 3/4/2016

centrifugación diferencial y centrifugación en gradiente (4, 5). Muchas de las funciones biológicas de cualquier célula, involucran la formación de complejos proteína - proteína y en rutas metabólicas, la presencia de estos complejos multienzimáticos tienen distintos efectos cuantificables: En primer lugar, se pueden alterar propiedades cinéticas de las enzimas. De igual forma, permite la canalización del sustrato entre enzimas consecutivas de una reacción. Las interacciones proteína - proteína también pueden resultar en la formación de un nuevo sitio de unión y por último, estas interacciones pueden activar / inactivar alguna de las proteínas interactuantes (6, 7, 8). En este trabajo analizamos la existencia de interacciones proteína - proteína entre subunidades de varias enzimas del glicosoma de *L. mexicana mexicana* cepa AZV, por medio de la copurificación a través de cromatografía de filtración en gel y los posibles papeles de dichas interacciones son mencionados.

MATERIALES Y MÉTODOS

Organismos. Promastigotes de *L. mexicana mexicana* cepa AZV, fueron cultivados en medio Schneider pH 6,8 suplementado con 20% de suero fetal bovino a baja agitación constante y a una temperatura de 28 ºC (9, 10).

Purificación de los glicosomas. 2 x 10^8 cel / mL de promastigotes fueron obtenidos a partir de medio Schneider por centrifugación a 1.000 x *g* por 10 min. y lavados dos veces en 10 mM de KH_2PO4, 20 mM Tris - HCl, 20 mM de KCl, 5 mM de $MgCl_2$, 1 mM de sal disódica del ácido ethilendiaminotetracético (Na_2EDTA), 1 mM de dithiotreitol (DTT) y 0,225 M de sacarosa pH 7,2 (tampón A). Los parásitos

Recibido: 13/2/2016

Aceptado: 3/4/2016

fueron resuspendidos en tampón A y rotos con carburo de silicio en una proporción de 1:1 por peso con respecto al sedimento de las células lavadas. Un cóctel de inhibidores de proteasas (5 µM de leupeptin, 500 µM de fenilmetil sulfonilfluoruro (PMSF), 100 µM de TLC (1-cloro-3-tosilamido-7-amino-L-2-heptanona), 3 µM de E-64, 0,2 µM de antipaína, 1 µM de pestatina A) fue adicionado en conjunto al carburo de silicio. El grado de ruptura celular fue seguido por microscopia, hasta alcanzar aproximadamente un 90%. El macerado resultante (2 x 10^{11} células) fue resuspendido en 60 mL de 25 mM Tris-HCl, 1 mM de Na_2EDTA, 0,25 M de sacarosa pH 7,6 (tampón B), centrifugando dos veces a 1.000 *g* x 5 min. a fin de remover el carburo de silicio. El sobrenadante fue sometido a dos ciclos sucesivos de 1.000 y 5.000 *g* para obtener el sedimento nuclear y la fracción granular gruesa, respectivamente. Una fracción rica en glicosomas fue obtenida a partir del sobrenadante centrifugando a 33.000 *g* por 20 min. a 5ºC. El sedimento obtenido fue dividido en dos partes iguales y almacenados a -20ºC para experimentos posteriores (4, 5). La latencia de las enzimas del glicosoma fue determinada por cuantificación de la actividad hexocinasa antes y después de la adición de 0, 1 % de Triton X - 100 y 150 mM de NaCl (5, 9, 10).

Ensayos Enzimáticos. La actividad PGI fue ensayada en dirección reversa por acoplamiento con un exceso de deshidrogenasa de glucosa - 6 - fosfato y cuantificando la velocidad de reducción del $NADP^+$ a 340 nm, en un espectrofotómetro de arreglo de diodos equipado con un termostato (30ºC). La mezcla de ensayo contenía 1,5 mM de fructosa-6-fosfato, 6,8 mM de $MgCl_2$, 0,39 mM de $NADP^+$, 0,46 U

Recibido: 13/2/2016

Aceptado: 3/4/2016

/ mL de deshidrogenasa de glucosa - 6 - fosfato en 0,1 M de buffer TEA - HCl pH 8,0. El volumen final fue de 1 mL y la reacción fue iniciada por la adición de 10 µL del extracto. La actividad PGI fue expresada como µmol de $NADP^+$ reducido por mg de proteína por minuto bajo las condiciones descritas. Las enzimas acoplantes y los sustratos fueron obtenidos de SIGMA-ALDRICH (5). Para la determinación de la actividad HK espectrofotométricamente se midió la aparición de NADPH a 340 nm. La solución de ensayo consistió de tampón 25 mM de Tris - HCl, pH 7,6, 5,5 mM de glucosa, 0,1 M de $MgCl_2$, 0,7 mM de $NADP^+$, 4,86 mM de ATP, 1 U / mL de la deshidrogenasa de glucosa - 6 - fosfato (G6PDH). En el caso de la malato deshidrogenasa (MDH), su actividad fue determinada espectrofotométricamente midiendo la desaparición de NADH a 340 nm. La solución de ensayo contenía tampón 0,3 M de Tris - HCl, pH 7,6, 20 µL de una solución de 14 mg / mL de ácido oxaloacético, 0,41 mM de NADH. La actividad G6PDH fue seguida por la aparición de NADPH a 340 nm, la solución de ensayo en este caso estuvo constituida por tampón 0.1 M de Tris - HCl, pH 7,6, 1 mM de glucosa - 6 - fosfato, 0,8 mM de $NADP^+$ (10). La enzima málica fue determinada midiendo la aparición de NADPH espectrofotométricamente a 340 nm. Para acceder a la actividad se utilizó una solución de ensayo que contenía tampón 50 mM de MOPS, pH 8,0, 20 mM de malato, 0.3 mM de $NADP^+$, 1 mM de $MnCl_2$. Para la cuantificación de la actividad de la cinasa del fosfoglicerato (PGK) se utilizó tampón 0.1 M de Tris - HCl, pH 7,6, 20 mM de $MgSO_4$, 1 mM de ATP, 8 mM de 3 - fosfoglicerato, 0.4 mM de NADH y se

Recibido: 13/2/2016

Aceptado: 3/4/2016

determinó la velocidad de desaparición del NADH a 340 nm. Para cuantificar la actividad de la GAPDH se midió la desaparición de NADH a 340 nm. La solución de ensayo consistió en tampón 25 mM de Tris - HCl, pH 7,6, 3 mg / mL de fosfato de dihidroxiacetona (DHAP) y 12 mM de NADH (9, 10). La actividad carboxicinasa del fosfoenol piruvato (PEPCK) fue determinada midiendo la desaparición de NADH a 340 nm. La solución de ensayo para esta enzima consistió en tampón 0.1 M de MOPS, pH 7,0, 10 mM de $MgCl_2$, 1 mM de fosfoenolpiruvato, 8 mM de difosfato de adenosina, 0,1 M de bicarbonato de sodio, 0,41 mM de NADH y 2 U / mL de malato deshidrogenasa. La actividad dicinasa del fosfoenolpiruvato (PPDK) fue determinada midiendo la desaparición de NADH a 340 nm. La solución de ensayo consistió en tampón 0, 25 M de Tris - HCl, pH 8,3, 7 mM de $MgCl_2$, 1 mM de fosfoenolpiruvato, 1 mM de monofosfato de adenosina, 5 mM de pirofosfato de sodio, 0,41 mM de NADH y 2 U / mL de deshidrogenasa del lactato (9, 10).

Cromatografía de filtración en gel. Una columna de Sepharosa CL6B con una altura de 75 cm, 2,5 cm de diámetro, 40 mL / h de flujo, con un rango de fraccionamiento para proteínas globulares de 10 - 4.000 kDa y rango de fraccionamiento para dextranos de 10 - 1.000 kDa fue utilizada para determinar las posibles interacciones proteínas - proteínas, mediante su copurificación. El azul dextrano (2.000 kDa) 1 mg / mL se utilizó para determinar el volumen muerto (Vo) de la columna. Con los siguientes marcadores de peso molecular se realizó la curva de calibración: tiroglobulina 669 kDa (2,14 mg / mL), ferritina 440 kDa (1 mg /

Recibido: 13/2/2016

Aceptado: 3/4/2016

mL), catalasa 232 kDa (2,14 mg / mL) y aldolasa 158 kDa (2,14 mg / mL). Seguidamente, una de las fracciones ricas en glicosomas fue resuspendida en 4 mL de 20 mM Tris - HCl, 150 mM de NaCl, más 1 mL de tampón B con inhibidores de proteasas (SIGMA - ALDRICH). Posteriormente se solubilizó y homogenizó en 0.1 % de Tritón X - 100 con 150 mM de NaCl. Después de centrifugar a 33.000 *g* por 20 minutos a 4 ºC, tanto al sobrenadante como al sedimento se les midió actividad hexocinasa con el fin de determinar la eficiencia del proceso de solubilización. La columna previamente equilibrada en 20 mM de tampón Tris - HCl y 150 mM de NaCl a 4 ºC fue cargada con los 5 mL del solubilizado anterior. Fracciones de 5 mL fueron colectadas y se determinó la actividad de las enzimas del glicosoma de *L. mexicana mexicana*. El mismo procedimiento se aplicó al sobrenadante restante equilibrando la columna con 20 mM de tampón Tris - HCL y 500mM de NaCl (9, 10).

Cuantificación de proteínas. La cuantificación de proteínas totales se realizó de acuerdo al método de Lowry (11). Como estándar se utilizó albúmina sérica bovina (BSA) a una concentración de 1 mg / mL.

RESULTADOS

1).- Curva de calibración y perfil de elusión de proteínas. En la figura 1 se muestra la curva de calibración obtenida con los respectivos marcadores de peso molecular (1A) y el perfil de elusión de proteínas en los glicosomas obtenidos a

Recibido: 13/2/2016

Aceptado: 3/4/2016

partir de promastigotes de *L. mexicana mexicana* a las concentraciones de 150 mM y 500 mM de NaCl respectivamente (1B). El volumen muerto de la columna fue de 160 mL.

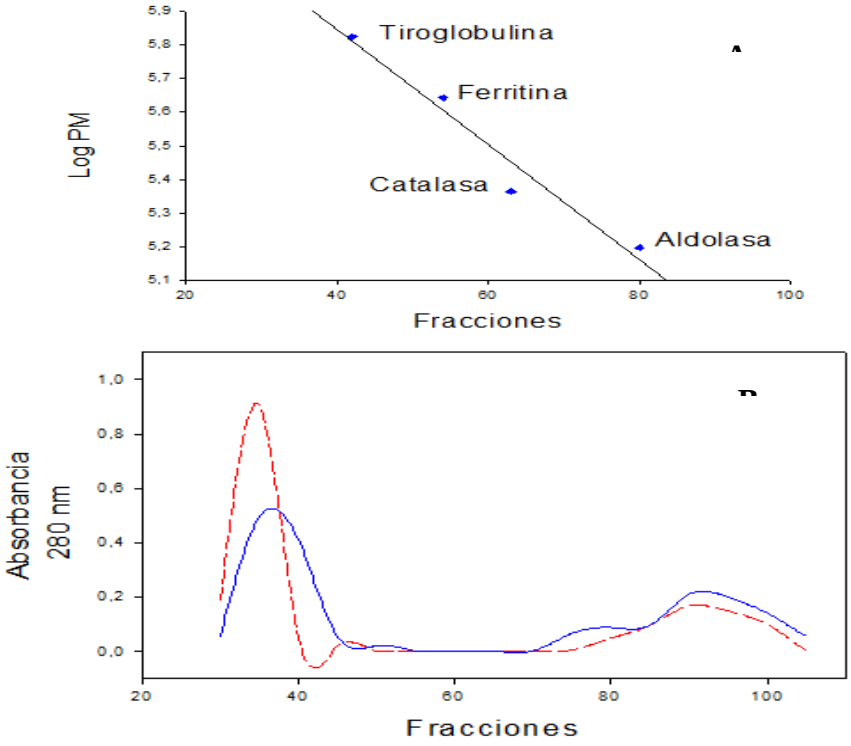


Figura 1. Curva de Calibración (A) y perfil de elusión de proteínas (B). Marcadores de peso molecular: Tiroglobulina 669 kDa, ferritina 440 kDa, catalasa 232 kDa y aldolasa 158 kDa. La línea roja discontinua representa el perfil de elusión de proteínas obtenido a una fuerza iónica de 500 mM de NaCl, la línea continua azul representa el perfil de elusión de proteínas a una fuerza iónica de 150mM de NaCl.

Recibido: 13/2/2016

Aceptado: 3/4/2016

2).- Perfil de actividades enzimáticas. Bajo las condiciones estandarizadas solo HK,G6PDH, PGK (figura 2), PGI y y PPDK no mostraron actividades cuantificables. GAPDH (figuras 3) evidenciaron actividad catalítica. Las enzimas PEPCK, MDH, enzima málica.

Recibido: 13/2/2016

Aceptado: 3/4/2016

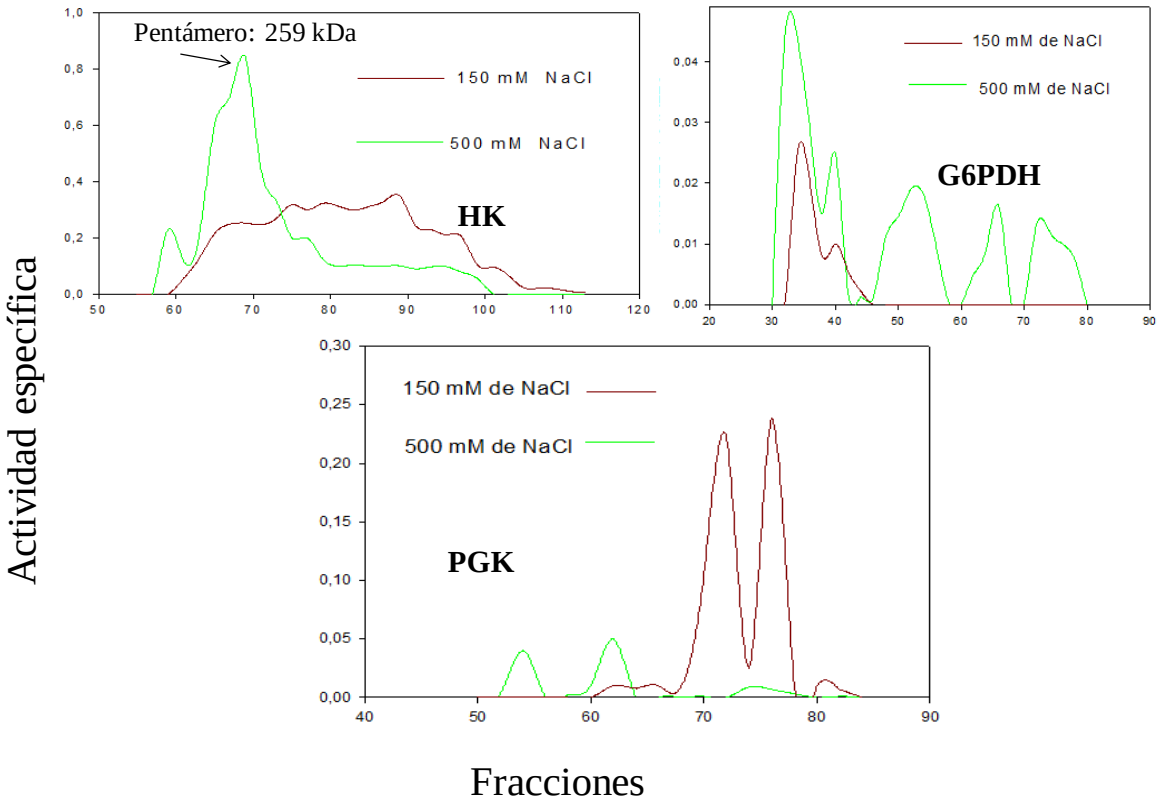
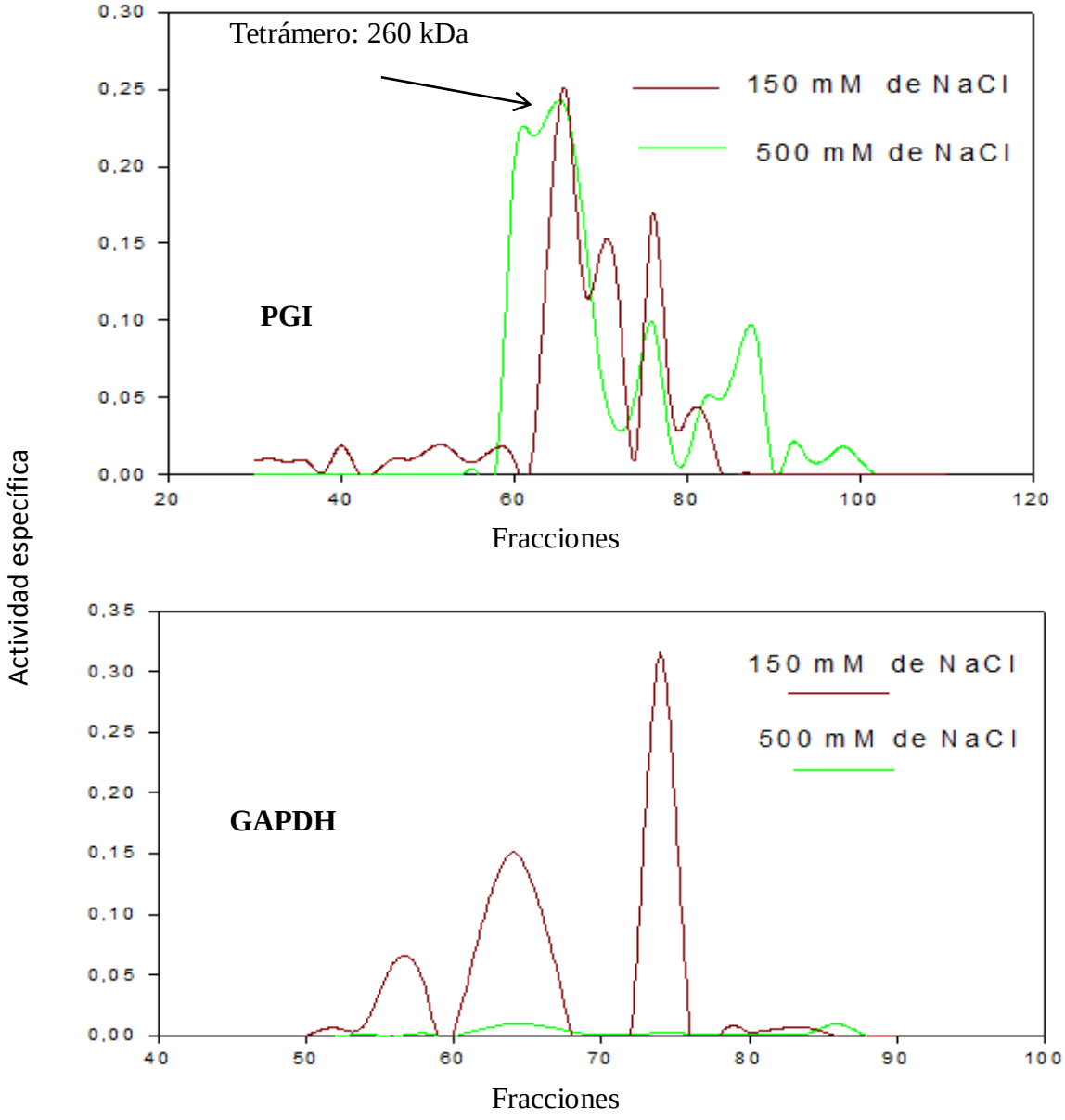


Figura 2. Perfil de Elusión de la hexocinasa (HK), deshidrogenasa de glucosa - 6 - fosfato (G6PDH) y cinasa del fosfoglicerato (PGK) de *L. mexicana mexicana* a dos concentraciones distintas de NaCl. La línea rojo oscuro corresponde al perfil de elusión a 150 mM de NaCl y la línea verde corresponde al perfil de elusión a 500mM de NaCl. En el subgráfico correspondiente a la HK se destaca la presencia de un posible pentámero con una masa molecular aparente de 259 kDa.

Recibido: 13/2/2016

Aceptado: 3/4/2016



Recibido: 13/2/2016

Aceptado: 3/4/2016

Figura 3. Perfil de Elusión de la PGI y GAPDH de *L. mexicana mexicana* bajo dos fuerzas iónicas diferentes. La línea rojo oscuro corresponde al perfil de elusión a 150mM de NaCl, la línea verde corresponde al perfil de elusión a 500mM de NaCl. En el subgráfico correspondiente a la PGI se destaca la presencia de un posible tetrámero con una masa molecular aparente de 260 kDa.

DISCUSIÓN

Los estudios bioquímicos clásicos basan sus conclusiones en las propiedades cinéticas de enzimas purificadas bajo condiciones naturales o mediante técnicas de ingeniería genética (enzimas recombinantes), este no es el ambiente celular real, donde las proteínas están en estrecha relación unas con otras y la posibilidad de interacciones de alta o baja afinidad es bastante probable, entre subunidades de las mismas enzimas o con otras proteínas de rutas metabólicas comunes o disímiles. Este hecho ha abierto un amplio campo de estudio en los sistemas metabólicos celulares (6, 7, 8). En Trypanosomatidae el glicosoma puede ser visto como un cristaloide, denso, con un conjunto de enzimas de la ruta glicolítica formando un gran complejo, no regulado por las concentraciones de glucosa - 6 - fosfato, ATP / ADP, fructosa - 2, 6 - bifosfato, en las denominadas enzimas limitantes de tasa: hexocinasa y fosfofructocinasa. Esto plantea algunas interrogantes, sobre los posibles mecanismos celulares para el control del flujo glicolítico, debido al alto consumo de glucosa observado en *T. brucei brucei*, *T. cruzi* y *Leishmania* spp. (12, 13, 14, 15, 16, 17, 18). Otra característica notoria ocurre en promastigotes (*Leishmania* spp.) y epimastigotes (*T. cruzi*) mantenidos en medios de cultivo en presencia de oxígeno, donde la glucosa consumida por estos protozoos es parcialmente oxidada hasta CO_2 y el resto de átomos de carbono son excretados como ácidos mono, di o

Recibido: 13/2/2016

Aceptado: 3/4/2016

tricarboxílicos principalmente acetato, piruvato y succinato (lo cual varía entre géneros, especies y formas evolutivas de los Trypanosomatidae), en un proceso denominado fermentación aeróbica (12, 19). Este hecho es controversial, porque se han caracterizado todas las enzimas de la ruta glicolítica, *Leishmania* spp. posee un ciclo de Krebs funcional y una cadena de transporte de electrones acoplada a la fosforilación oxidativa, entones: ¿por qué se pierden electrones y carbonos útiles de la glucosa, excretando acetato y piruvato al medio? (20, 21, 22). El succinato excretado al medio por protozoarios de la familia Trypanosomatidae implica una vía oxidativa, no involucra la reducción del fumarato que se ha reportado en parásitos pluricelulares (helmintos) (20).Otra de las particularidades del metabolismo glicolítico en Trypanosomatidae, como *Leishmania* spp. es el punto de bifurcación en el fosfoenolpiruvato (PEP). La vía principal implica el reingreso de PEP del citosol hasta el glicosoma, para lo cual debe existir un transportador en membrana de los glicosomas. El PEP es convertido hasta oxaloacetato vía PEPCK con la consecuente formación de ATP. El oxaloacetato vía la deshidrogenasa del malato rinde malato y NAD^+. Este malato alcanza citosol y vía enzima málica forma piruvato y poder redox (oxidoreducción) bajo la forma de NADPH (útil en las reacciones de biosíntesis). Parte del piruvato es excretado al medio, parte ingresa al ciclo de Krebs y otra parte es transformada hasta acetato. La vía metabólica accesoria o secundaria implica la conversión de PEP hasta piruvato, en una reacción catalizada por la cinasa del piruvato (PK). Aquí existe una notoria diferencia entre las células de vertebrados y

Recibido: 13/2/2016

Aceptado: 3/4/2016

Trypanosomatidae, que utilizan esta última vía como la principal en el metabolismo de la glucosa (20, 21, 22). Según datos publicados por Pabón *et al*., (10) la masa molecular nativa aparente del tetrámero de la hexocinasa en *L. mexicana mexicana* es de 198 kDa. Nosotros encontramos en el perfil de elusión de la hexocinasa a 500 mM de NaCl (figura 2) la existencia de un posible pentámero con una masa molecular aparente de 259 kDa. Sin embargo, a menor fuerza iónica (150 mM de NaCl) parecen existir interacciones iónicas entre la HK y otras proteínas desconocidas que posiblemente estén retardando la migración de esta enzima, lo cual podría explicar el amplio rango de fracciones en las cuales se encuentra la actividad enzimática (figura 2) a diferencia de lo observado a 500 mM de NaCl, donde se favorecen las interacciones hidrofóbicas entre subunidades de la misma enzima. En *T. cruzi* (9) y *L. mexicana mexicana* (10) la hexocinasa eluye junto con dos proteínas con masas moleculares aparentes entre 40 y 60 kDa. Estas interacciones pueden ser las responsables de la aparición de un posible complejo. Por otra parte, estos resultados también pueden sugerir la existencia de diferentes estados de oligomerización de la enzima, lo cual podría indicar que desde el punto de vista fisiológico la vía glicolítica en *L. mexicana mexicana* y *T. cruzi*, estaría regulada de una forma distinta a la encontrada en las hexocinasas clásicas, posiblemente mediante mecanismos de histéresis (23). La PGI posee una ubicación subcelular dual en *L. mexicana mexicana* y *T. cruzi* en citosol y en el glicosoma, a diferencia de la enzima de *T. brucei brucei* que es exclusiva del glicosoma. La PGI es una enzima soluble, con diferencias en punto isoeléctrico, rango

Recibido: 13/2/2016

Aceptado: 3/4/2016

de pH óptimo y propiedades cromatográficas (24, 25). En *T. cruzi* la PGI es un trímero con una masa molecular aparente de 186 kDa (24) a diferencia de otros modelos de estudio, como el caso de mamíferos donde ésta enzima es predominantemente un dímero (26, 27). Como puede observarse en la figura 3, la PGI de *L. mexicana mexicana* muestra el mismo comportamiento de elusión en ambas concentraciones de NaCl en un estado de oligomerización de tetrámero (260 kDa) en contraste con lo reportado para *T. cruzi* (24). Un experimento con una fuerza iónica menor a 150 mM NaCl es necesario a fin de corroborar este posible tetrámero. Para la G6PDH (figura 2) se encontró poca actividad enzimática y diversos estados de agregación atípicos que van desde 103.2 hasta 223 kDa. Para la PGK y GAPDH (figuras 2 y 3 respectivamente) se encontró una pérdida total de actividad a 500 mM de NaCl. A una concentración de 150 mM de NaCl, encontramos el predominio de un tetrámero para la PGK (según peso del monómero 50 kDa en *L. mexicana mexicana*), mientras que para la GAPDH predominan las formas de pentámero (194 kDa) y hexámero (248 kDa). La importancia de los trabajos destinados a buscar diferencias entre las enzimas de protozoarios patógenos con respecto a su contraparte en seres humanos, abre un camino importante para el diseño racional de nuevas drogas preventivas o curativas en leishmaniosis y otras enfermedades parasitarias. Hannaert *et al*., (28) en promastigotes de *Leishmania mexicana* evidenciaron que la GAPDH se ubicó en dos compartimientos subcelulares del parásito. Estas actividades podrían atribuirse a dos isoenzimas diferentes, una residente en el glicosoma y la otra en el

Recibido: 13/2/2016

Aceptado: 3/4/2016

citosol. Los autores procedieron al clonado y secuenciado de los genes para ambas isoenzimas. La enzima glicosomal esta codificada por dos genes unidos en tanda con una secuencia idéntica y contienen características que se encuentran con frecuencia en las enzimas del glicosoma: la presencia de inserciones de péptidos, una pequeña extensión carboxilo-terminal con una secuencia señal de importación (-SKM) y un exceso de residuos con cargas positivas. Solo un marco de lectura abierto fue detectado para la enzima citosólica. Las secuencias de aminoácidos de las dos proteínas poseen solo un 55% de similitud. El conocimiento detallado de la estructura de la GAPDH permitió el diseño de un inhibidor selectivo, designado como 2' - desoxi - 2' - (3 - metoxibenzamido) adenosina, tomando en cuenta la estructura en hendidura de la enzima de Trypanosomatidae. Este compuesto inhibió la GAPDH de humanos solo marginalmente, mientras que las enzimas de *T. brucei* y *L. mexicana* fueron inhibidas hasta un 50% a concentraciones de 2,2 y 0,3 mM, respectivamente. Por otra parte, la inhibición de la enzima de los parásitos fue de 45 veces para *T. brucei* o 170 veces en el caso de *L. mexicana*, lo cual indicó una mayor inhibición con este análogo sustituido que la producida con la adenosina solamente (29).

CONCLUSIÓN

Según el procedimiento de filtración en gel estandarizado, la mayoría de las enzimas estudiadas interactúan con subunidades de sí mismas, solo en el caso de HK podemos inferir asociación con otras dos proteínas distintas. Nuestros resultados necesitan ser corroborados por técnicas de coinmunoprecipitación, ensayo de dos

Recibido: 13/2/2016

Aceptado: 3/4/2016

híbridos, entrecruzamiento, entre otros, a fin de corroborar de forma inequívoca la existencia de interacciones proteína - proteína entre las enzimas del glicosoma de *L. mexicana mexicana*.

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo fue realizado con el apoyo del Fondo Nacional de Ciencia, Tecnología e Innovación FONACIT, en el marco de La Misión Ciencia. De igual forma damos las gracias a los integrantes del laboratorio de Enzimología de Parásitos de la Universidad de Los Andes, Mérida, estado Mérida por su valiosa colaboración en la realización de los experimentos.

REFERENCIAS

1. Bates PA. The developmental biology of *Leishmania* promastigotes. Exp Parasitol 1994, 79 (2): 215-218.

2. Handman E. Cell biology of *Leishmania*. Adv Parasitol 1999, 44: 1-39.

3. Blum JJ. Intermediary metabolism of *Leishmania*. Parasitol Today 1993, 9 (4): 118-122.

4. Opperdoes FR, Baudhuin P, Coppens I, De Roe C, Edwards SW, Weijers PJ, Misset O. Purification, morphometric analysis and characterization of the glycosomes (microbodies) of the protozoan hemoflagellate. J Cell Biol 1984, 98 (4): 1178-1184.

5. Concepción JL, Adje CA, Quiñónez W, Chevalier N, Dubourdieu M, Michels PA. The expression and intracellular distribution

Recibido: 13/2/2016

Aceptado: 3/4/2016

of phosphoglycerate kinase isoenzymes in *Trypanosoma cruzi*. Mol Biochem Parasitol 2001, 118 (1): 111-121.

6. Torres NV, Mateo F, Meléndez-Hevia E, Kacser H. Kinetics of metabolic pathways. A system in vitro to study the control of flux. Biochem J 1986. 234 (1): 169-174.

7. Phizicky EM, Fields S. Protein - protein interactions: Methods for detection and analysis. Microbiol Rev 1995, 59 (1): 94-123.

8. Poolman MG, Fell DA, Thomas S. Modeling photosynthesis and its control. J Exp Bot 2000, 51(Spec No): 319-328.

9. Cáceres AJ, Quiñónez W, Gualdrón M, Cordeiro A, Avilán L, Michels PA, Concepción JL. Molecular and biochemical characterization of novel glucokinases from *Trypanosoma cruzi* and *Leishmania* spp. Mol Biochem Parasitol 2007, 156 (2): 235-245.

10. Pabón MA, Cáceres AJ, Gualdrón M, Quiñónez W, Avilán L, Concepción JL. Purification and characterization of hexokinase from *Leishmania mexicana*. Parasitol Res 2007, 100 (4): 803-810.

11. Lowry OH, Rosebrongn NJ, Randall RJ. Protein measurement with the folin phenol reagent. J Biol Chem 1951, 193 (1): 265-275.

12. Cazzulo JJ, Franke de Cazzulo BM, Engel JC, Cannata JJ. End products and enzyme levels of aerobic glucose fermentation in trypanosomatids. Mol Biochem Parasitol 1985, 16 (3): 329-343.

13. Langford CK, Burchmore RJ, Hart DT, Wagner W, Landfear SM. Biochemistry and molecular genetics of *Leishmania* glucose

Recibido: 13/2/2016

Aceptado: 3/4/2016

transporters. Parasitol 1994, 108 (Suppl): S73-83.

14. Bakker BM, Michels PA, Opperdoes FR, Westerhoff HV. What controls glycolisis in bloodstream form *Trypanosoma brucei*? J Biol Chem 1999, 274 (21): 14551-14559.

15. ter Kuile BH. Regulation and adaptation of glucose metabolism of the parasitic protist *Leishmania donovani* at the enzyme and mARN levels. J Bacteriol 1999, 181 (16): 4863-4872.

16. Bringaud F, Riviere L, Coustou V. Energy metabolism of trypanosomatids: adaptation to available carbon sources. Mol Biochem Parasitol 2006, 149 (1): 1-9.

17. Rodríguez - Contreras D, Feng X, Keeney KM, Bouwer HG, Landfear SM. Phenotypic characterization of a glucose transporter null mutant in *Leishmania mexicana*. Mol Biochem Parasitol 2007, 153 (1): 9-18.

18. Van Hellemond JJ, Hoek A, Wichgers Schreur P, Chupin V, Özdirekcan S, Geysen D, Van Grinsven KW, Koets AP, Van den Bossche P, Geerts S, Tielens AG. Energy metabolism of bloodstream form *Trypanosoma theileri*. Eukaryot Cell 2007, 6 (9): 1693-1696.

19. Cazzulo JJ. Aerobic fermentation of glucose by trypanosomatids. FASEB J 1992, 6 (13): 3153-3161.

20. Tielens AG, Van Hellemond JJ. Differences in energy metabolism between trypanosomatidae. Parasitol Today 1998, 14 (7): 265-272.

21. Michels PA, Hannaert V, Bringaud F. Metabolic aspects of glicosomes in trypanosomatidae -new data and views. Parasitol Today 2000, 16 (11): 482-489.

Recibido: 13/2/2016

Aceptado: 3/4/2016

22. Urbina JA. Intermediary metabolism of *Trypanosoma cruzi*. Parasitol Today 1994, 10 (3): 107-110.

23. Acosta H, Cáceres A, González-Marcano E, Quiñones W, Avilán L, Dubourdieu M, Concepción JL. Hysteresis and positive cooperativity as possible regulatory mechanisms of Trypanosoma cruzi hexokinase activity. Mol Biochem Parasitol 2014, 198(2): 82-91.

24. Concepcion JL, Chataing B, Dubourdieu M. Purification and properties of phosphoglucose isomerases of *Trypanosoma cruzi*. Comp Biochem Physiol B Biochem Mol Biol 1999, 122 (2): 211 - 222.

25. Nyame K, Do-Thi CD, Opperdoes FR, Michels PA. Subcellular distribution and characterization of glucosephosphate isomerase in *Leishmania mexicana*. Mol Biochem Parasitol 1994, 67 (2): 269 - 279.

26. Claes V, Kettmann R, Burny A. Structure of the gene encoding pig phosphoglucose isomerase. Gene 1994, 150 (2): 235 - 241.

27. Cordeiro AT, Godoi PH, Delboni LF, Oliva G, Thiemann OH. Human phosphoglucose isomerase: expression, purification, crystallization and preliminary crystallographic analysis. Acta Crystallogr D Biol Crystallogr 2001, 57 (Pt4): 592-595.

28. Hannaert V, Blaauw M, Kohl L, Allert S, Opperdoes FR, Michels PA. Molecular analysis of the cytosolic and glycosomal glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase in *Leishmania mexicana*. Mol Biochem Parasitol 1992, 55 (1-2): 115-126.

29. Callens M, Hannaert V. The rational design of trypanocidal drugs: selective

Recibido: 13/2/2016

Aceptado: 3/4/2016

inhibition of the glyceraldehydes - 3 - phosphate dehydrogenase in Trypanosomatidae. Ann Trop Med Parasitol 1995, 89 (Suppl 1): 23-30.

Recibido: 13/2/2016

Aceptado: 3/4/2016

ACTA BIOCLINICA | Volumen 6, N° 12, Julio/Diciembre 2016
Trabajo Original | Depósito Legal: PPI201102ME3815
Ramos-Luces y Col | ISSN: 2244-8136

USO DE ESTATINAS MAS SULFATO DE MAGNESIO VERSUS NIMODIPINA COMO TRATAMIENTO PARA LA PREVENCIÓN DEL VASOESPASMO CLÍNICO EN PACIENTES CON HEMORRAGIA SUBARACNOIDEA NO TRAUMÁTICA

Odionnys Ramos-Luces[1], Wilber Dumoulins[2], Alfonso Cáceres-Cauro[2], María Ovalles[2], Gregolina Rojas[3], Pedro Marin[5], Rafael Useche[3], María Soledad-Figuera[3].

1. **Postgrado en cirugía general, Servicio de cirugía general blanda y urológica. Hospital Dr. Luis Ortega, centro asistencial adscrito al Instituto Venezolano de los Seguros Sociales (IVSS), Puerto la Cruz Venezuela.**
2. **Bioestadística, Centro de investigación, Universidad de Oriente, Barcelona, Venezuela.**
3. **Hospital Universitario Dr. Luis Razetti, centro asistencial adscrito al Ministerio poder popular para la salud (MPPS), Profesor universitario, Universidad de Oriente, Barcelona, Venezuela.**
4. **Facultad de Medicina. Universidad de Oriente, Barcelona, Venezuela.**

Correspondencia: Odionnys Ramos Luces Hospital Dr. Cesar Rodríguez, Centro Asistencial adscrito al Instituto Venezolano de los Seguros Sociales (IVSS), Puerto la Cruz, Estado Anzoátegui. Venezuela. Urbanización Las Palmas, residencia Los Naranjos, torre 2, apto 1-1, Guanta, Estado Anzoátegui. Venezuela. Teléfono: (0058) 02812682808 - 04265808668.

Recibido: 10/2/2016
Aceptado: 4/4/2016

Email: odywan66@yahoo.es

RESUMEN

La hemorragia subaracnoidea (HSA) es una de las mayores lesiones intracraneales que puede sufrir un individuo. La HSA no traumática constituye un serio problema de salud por la alta tasa de morbimortalidad que comporta, y la necesidad de atención en centros especializados, con servicios de neurocirugía y neuroradiología. El objetivo es estudiar la eficacia del uso de Estatinas y Sulfato de Magnesio en la prevención del vasoespasmo clínico en pacientes con HSA no traumática atendidos en el área de emergencia del hospital Dr. "Luis Razetti" de la ciudad de Barcelona, Venezuela, divididos en dos grupos de pacientes un grupo retrospectivo entre Enero 2005-Julio 2006; y otro grupo prospectivo entre Julio 2006-Mayo 2008. Alrededor de 70% de los pacientes con HSA no traumática, eran mujeres, la mayoría de los eventos ocurrieron en edades de 49,4 años con una DE ± 9,44 años. El Fisher grado III posee relación con la aparición de vasoespasmo clínico. El uso del esquema terapéutico actual reduce el riesgo de aparición de vasoespasmo en este tipo de pacientes en 6 veces (odds ratio $p<0,05$). La letalidad del evento fue del 100%. El vasoespasmo cerebral es el factor modificable más importante para disminuir la tasa de morbimortalidad en estos pacientes. Basado en estos resultados planteamos que todo paciente considerado Fisher grado III y Hunt y Hess superior al grado III se debe inicial el uso de Estatinas mas Sulfato de Magnesio; no obstante, la Nimodipina sigue siendo una opción válida debido a su respaldo por estudios fundamentados.

PALABRAS CLAVE: Estatinas, Sulfato De Magnesio, Nimodipina, Hemorragia Subaracnoidea, Vasoespasmo Cerebral.

Recibido: 10/2/2016
Aceptado: 4/4/2016

ACTA BIOCLINICA | Volumen 6, N° 12, Julio/Diciembre 2016
Trabajo Original | Depósito Legal: PPI201102ME3815
Ramos-Luces y Col | ISSN: 2244-8136

STATIN USE MORE NIMODIPINE VERSUS MAGNESIUM SULFATE AS A TREATMENT FOR THE PREVENTION OF CLINICAL VASOSPASM IN PATIENTS WITH NONTRAUMATIC SUBARACHNOID HEMORRHAGE.

ABSTRACT

Subarachnoid hemorrhage (SAH) is a major intracranial lesions that can undergo an individual. Non-traumatic SAH is a serious health problem for the high rate of morbidity and mortality associated with it, and the need for care in specialized centers with neurosurgery and neuroradiology services. The aim is to study the efficacy of statins and magnesium sulfate in the prevention of clinical vasospasm in patients with nontraumatic SAH treated in the emergency area of the hospital Dr. "Luis Razetti" of the city of Barcelona, Venezuela, divided into two groups of patients a retrospective cohort from January 2005-July 2006, and another group prospective study between July 2006-June 2008. About 70% of non-traumatic SAH patients were women, most of the events occurred at ages of 49.4 years with SD ± 9.44 years. The Fisher grade III has regarding the occurrence of clinical vasospasm. The use of the current therapeutic regimen reduces the risk of vasospasm in these patients at 6 times (odds ratio $p < 0.05$). The lethality of the event was 100%. Cerebral vasospasm is the most important modifiable factor in reducing the rate of mortality in these patients. Based on these results we suggest that all patients considered Fisher grade III Hunt and Hess grade III above must initiate use of statins over magnesium sulfate, however, nimodipine remains a valid option because of its support for studies based.

KEYWORDS: Statins, magnesium sulfate, nimodipine, subarachnoid hemorrhage, cerebral vasospasm.

Recibido: 10/2/2016
Aceptado: 4/4/2016

Volumen 6, N° 12, Julio/Diciembre 2016
Depósito Legal: PPI201102ME3815
ISSN: 2244-8136

INTRODUCCIÓN

La HSA es una de las mayores lesiones intracraneanas que puede sufrir un individuo. A pesar de su altísima tasa de mortalidad (30-50%), de los severos déficit neurológicos que produce en los supervivientes (sólo el 40% vuelve a su estado pre-mórbido y más de 50% de los afectados jamás logra revincularse a su actividad laboral), la epidemiología de esta enfermedad no ha recibido la atención que merece. (1). La HSA no traumática constituye un serio problema de salud por la alta tasa de morbimortalidad que comporta (2), y la necesidad de atención en centros especializados, con servicios de neurocirugía y neuroradiología. La HSA se define como la presencia de sangre en el espacio subaracnoideo y en las cisternas de la base (3). Excluyendo a los traumatismos, el desgarro de un aneurisma sacular constituye la causa más frecuente de HSA. Otras causas son la hemorragia de una anomalía vascular o la extensión de una hemorragia intracerebral primaria hasta el espacio subaracnoideo. Algunas hemorragias subaracnoideas idiopáticas se ubican en las cisternas perimesencefálicas y tienen un buen pronóstico; probablemente su origen es venoso o capilar y en estos casos la angiografía no revela ninguna anomalía. La incidencia de la HSA no traumática se estima en torno a 10 casos por 100.000 habitantes/año (4), aunque los diferentes estudios de cohorte de base poblacional encuentran tasas de incidencia muy variables (6-16 casos por 100.000 habitantes/año) (5,6). Las tasas más elevadas corresponden a los estudios realizados en Finlandia y Japón.

Recibido: 10/2/2016
Aceptado: 4/4/2016

Volumen 6, N° 12, Julio/Diciembre 2016
Depósito Legal: PPI201102ME3815
ISSN: 2244-8136

En este último país se han publicado tasas de incidencia que llegan hasta los 25 casos por 100.000 habitantes (7). Al contrario de lo que ha sucedido con otros tipos de enfermedades cerebrovasculares, en los últimos años no se ha observado un descenso en el número de casos (8). La causa fundamental en casi el 80% de los casos de HSA es la rotura de un aneurisma intracraneal, el 20% restante se reparte entre malformaciones arteriovenosas (MAV) (3%-7%), HSA perimesencefálica o idiopática, tumores, discrasias sanguíneas, trombosis venosas, infecciones del sistema nervioso central (SNC), apoplejía hipofisiaria, uso de fármacos, angeítis granulomatosa, etc (9). Los pacientes que presentan una HSA secundaria a una rotura aneurismática tienen distinto pronóstico, mayores dificultades de tratamiento terapéutico y más probabilidades de presentar complicaciones que los que sufren HSA de distinta etiología, (10) lo cual debe considerarse a la hora de diseñar nuevos estudios clínicos (11). La característica clínica de la HSA es la aparición de un cuadro de cefalea severa que el paciente refiere no haber presentado anteriormente. Los pacientes suelen referir cefalea súbita, intensa y holocraneana (es descrita como si algo se hubiese roto dentro de la cabeza), acompañada frecuentemente de pérdida del conocimiento, vómito y a veces convulsiones. La pérdida de conciencia en el momento de su aparición puede ser explicado por la repentina elevación de la presión intracraneal posterior a la aparición de la HSA; sin embargo, un porcentaje importante de pacientes se presenta con lo que ha sido llamado síntomas de hemorragia centinela: se trata de un pequeño sangrado aneurismático

Recibido: 10/2/2016
Aceptado: 4/4/2016

Volumen 6, N° 12, Julio/Diciembre 2016
Depósito Legal: PPI201102ME3815
ISSN: 2244-8136

que precede por horas o días a la hemorragia cataclísmica y que se caracteriza también por ser súbita, menos intensa y rara vez acompañada de pérdida de la conciencia. La cefalea puede presentarse después del ejercicio, coito o en la ducha, debido a que la elevación súbita de la presión arterial pueden romper el domo del aneurisma (12), también en un alto porcentaje durante el reposo, de hecho el 15-30% ocurren durante el sueño (13). El examen físico revela frecuentemente signos meníngeos caracterizados por fotofobia, rigidez de nuca e hiperestesia ocular. La rigidez nucal es un signo que confirma la HSA aunque puede tardar varias horas en aparecer. Tampoco todos los pacientes tienen que presentarla obligatoriamente y su ausencia no excluye el diagnóstico. De hecho, cuando la hemorragia ha sido muy reciente es factible no encontrarlos, como tampoco aparecen en pacientes en estado de coma. En ocasiones los síntomas prodrómicos sugieren la ubicación de un aneurisma que está creciendo gradualmente y que todavía no se rompe. Una parálisis del III par craneal, sobre todo cuando se acompaña de dilatación pupilar, pérdida del reflejo luminoso pupilar ipsilateral (pero conservando el contra lateral) y dolor focal por encima o por detrás del globo ocular, sugieren la posibilidad de un aneurisma expansivo en la unión de la arteria comunicante posterior con la carótida interna.(13) La HSA se gradúa tomográficamente de acuerdo con la escala de Fisher (14) (valoran la localización y magnitud de la HSA en la Tomografia Axial Computarizada) y clínicamente por la escala de Hunt y Hess. Se ha comprobado que la puntuación en la escala de Hunt y Hess en el momento del ingreso constituye un valor predictivo de mortalidad (15). Cuando se

Recibido: 10/2/2016
Aceptado: 4/4/2016

Volumen 6, N° 12, Julio/Diciembre 2016
Depósito Legal: PPI201102ME3815
ISSN: 2244-8136

diagnostica una HSA es importante conocer el estado clínico del paciente ya que de esto dependerá el pronóstico del mismo. Desde que en 1965 se clasificó las HSA dependiendo de su condición clínica, han existido otras clasificaciones, y entre ellas la más empleada ha sido la de Hunt y Hess. En ella los autores describieron la evolución de 275 pacientes durante un periodo de 12 años desde el momento de ser admitidos en el centro. La mortalidad estaba estrechamente relacionada con el estado inicial del paciente. Así refirieron una mortalidad de un 11% para los pacientes en grado I hasta del 100% y para los pacientes considerados grado V (16). Durante su curso clínico pueden presentarse varias complicaciones. Entre ellas, el vasoespasmo es la más frecuente (12). El vasoespasmo se desarrolla lentamente en horas o días y, aunque se aprecia angiográficamente en el 70% de los pacientes, sólo es sintomático en el 36% de los mismos (el 7% puede producir déficit permanentes). Se presenta entre el 4º-12º día postsangrado (máxima incidencia entre 6º y 8º día; menos frecuente hasta el día 17º) y la clínica corresponde a un déficit del territorio vascular afectado (por isquemia) o un empeoramiento neurológico no explicable por otras causas. La cantidad de sangre en la TAC se correlaciona con la severidad del vasoespasmo (17) y aunque se ha avanzado mucho en el conocimiento de su fisiopatología, aún no existe un esquema terapéutico eficaz para prevenirlo y tratarlo cuando ya está establecido (18). En la actualidad el monitoreo del vasoespasmo con ultrasonido doppler transcraneal (DTC) juega un papel importante en el seguimiento de la HSA. La velocidad normal en la cerebral media

Recibido: 10/2/2016
Aceptado: 4/4/2016

Volumen 6, N° 12, Julio/Diciembre 2016
Depósito Legal: PPI201102ME3815
ISSN: 2244-8136

se considera entre 55-65 cm/sg, diagnosticándose un vasoespasmo grave cuando esta aumenta a 200 cm/sg (19). Aunque se ha sugerido que determinados límites de velocidad media se relacionan con vasoespasmo sintomático, la frecuencia de vasoespasmo subclínico y clínico en pacientes con HSA no se ha establecido con claridad. Si se monitorea rutinariamente las velocidades de flujo sanguíneo cerebral con DTC puede detectarse una alta frecuencia de vasoespasmo, pero no en todos los casos éste se torna sintomático. Determinar cuáles son los factores asociados al vasoespasmo clínico, puede ser una clave importante para guiar el tratamiento preventivo (20). La escanografía de perfusión ha demostrado ser una buena alternativa para evaluar el flujo sanguíneo cerebral. Además, es un método de amplia disponibilidad y menor complejidad que otros, como la resonancia magnética. La escanografía de perfusión contrastada con xenón ayuda a distinguir entre la isquemia reversible y el infarto irreversible. El límite considerado de vasoespasmo por este método es de 20 centímetros cúbicos (cm3) de sangre por cada 100 gramos de tejido. Las desventajas de este estudio son: radiación del cráneo, alteraciones en el estado mental y efectos secundarios del xenón en la perfusión cerebral. Actualmente la tomografía ha tomado gran utilidad en el diagnóstico de eventos cerebrales hemorrágicos e isquémicos dentro de las complicaciones de la HSA, así como de seguimiento en el curso del vasoespasmo. Además dentro de sus variantes como angiotomografía y tomografía por perfusión han mostrado gran utilidad en el diagnóstico de HSA aneurismática. (21) Una vez hecho el diagnóstico el siguiente paso es definir la conducta, lo cual debe ser hecho por un

Recibido: 10/2/2016
Aceptado: 4/4/2016

Volumen 6, N° 12, Julio/Diciembre 2016
Depósito Legal: PPI201102ME3815
ISSN: 2244-8136

neurocirujano. Se puede proceder a angiografía diagnóstica (y a veces terapéutica, si hay disponibilidad de terapia endovascular y la anatomía del aneurisma es propicia para este tratamiento), a la cirugía de emergencia (en caso dehidrocefalia aguda o hematoma intraparenquimatoso) o a la observación en cuidado intensivo (22). Debido a que concomitantemente estos pacientes tienen hipovolemia, como consecuencia del síndrome de cerebro perdedor de sal, el compromiso del flujo sanguíneo cerebral es severo. Si a esto se suma la hipertensión endocraneana por el edema y el sangrado, se habrán conjugado todos los factores que llevan a isquemia y necrosis del tejido nervioso con el deterioro de las funciones neurológicas (12). Por esta razón la reanimación con líquidos del paciente con HSA debe ser agresiva, tratando de recuperar el volumen intravascular. Para ello el líquido de elección es la solución salina isotónica al 0,9%. La mejoría de la taquicardia es un indicador adecuado de la reanimación. Si bien es cierto que desde hace muchos años se ha propuesto el uso de la terapia hipervolémica "triple H" (Hipertensión–Hemodilución– Hipervolemia) para el manejo del vasoespasmo post HSA, esta terapéutica debe ser usada con cuidado en pacientes con aneurisma no clipado, por el riesgo de resangrado agudo como consecuencia de la hipertensión. También es necesario tener en cuenta que puede producirse edema pulmonar como consecuencia de la hipervolemia. Así que, en urgencias, se prefiere la reanimación normovolémica para mantener una presión arterial media (PAM) jamás inferior a 70 mmHg. Las metas de hipertensión aceptadas son: presión arterial sistólica hasta de 170 mmHg con aneurisma no clipado y hasta 200 mmHg con aneurisma clipado, es decir una

Recibido: 10/2/2016
Aceptado: 4/4/2016

Volumen 6, N° 12, Julio/Diciembre 2016
Depósito Legal: PPI201102ME3815
ISSN: 2244-8136

(PAM) en valores cercanos a 100 o 110 mm Hg (23). La extravasación de sangre en el espacio subracnoideo produce dolor intenso que conlleva posteriormente a hipertensión secundaria. Esto se produce por irritación meníngea, similar es la rigidez de nuca; debido a que las meninges están inervadas por V par craneal y ramos dorsales de C2 y C3. Secundariamente, dependiendo de lo masivo del sangrado se produce hipertensión endocraneal brusca y es por eso que el paciente pierde la conciencia (13). Así que una adecuada analgesia debe ser indicado como prescripción en el tratamiento. Para ello los analgésicos intravenosos del grupo de los antinflamatorios no esteroideos (AINES) están indicados, pues los opiáceos y sus derivados pueden producir alteración del sensorio que simula deterioro neurológico (20); sin embargo, hay que tener precaución con el uso de AINES debido a que pueden producir un 12 a 17% de riesgo de resangrado (13). Los calcioantagonistas como la Nimodipina producen hipotensión y por tanto se debe iniciar su goteo a una dosis más baja (0,5 mg/kg/hora), que se aumenta progresivamente de acuerdo con la tolerancia, hasta llegar a una dosis de 2 mg/kg/h. El uso de calcioantagonistas intravenosos en estos pacientes ayuda a controlar la hipertensión hasta los límites previamente descritos (170 mmHg de sistólica en el paciente con aneurisma no clipado y 200 mmHg con aneurisma clipado) (24); sin embargo diversos estudios han demostrado que el uso de Nimodipina tanto vía oral como vía endovenosa no presenta diferencia significativa. En Estados Unidos actualmente se utiliza la vía oral destacando

Recibido: 10/2/2016
Aceptado: 4/4/2016

Volumen 6, N° 12, Julio/Diciembre 2016
Depósito Legal: PPI201102ME3815
ISSN: 2244-8136

que presenta como ventaja la omisión del riesgo de hipotensión (13). En vista de la revisión bibliografica realizada se planteo el desarrollo de la investigación clínica, se centralizó en estudiar el progreso de los pacientes con HSA no traumática, después de aplicado el tratamiento con Estatinas mas Sulfato de Magnesio como neuroprotectores cerebrales para la prevención del vasoespasmo clínico. De esta manera observamos si la utilidad de esta alternativa terapéutica, basándonos en la medicina por evidencia, es eficaz; considerando siempre al paciente de forma individual, pues existen situaciones clínicas específicas que requieren medidas terapéuticas diferentes a las propuestas en el presente trabajo. El objetivo del estudio comparar el uso de Estatinas mas Sulfato de Magnesio versus el uso de la Nimodipina como terapéutica medica para la prevención del vasoespasmo clínico en pacientes con hemorragia subaracnoidea no traumática atendidos en el área de emergencia del hospital.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se trata de un estudio prospectivo de una cohorte de pacientes un estudio de campo de observación directa a realizarse en la emergencia del hospital Dr. “Luis Razetti”de la ciudad de Barcelona (Anzoátegui). Para ello se estudiaran de manera 44 pacientes ingresados en ésta área desde Enero 2006 hasta Diciembre 2006; denominados grupo A (esquema de tratamiento; solo recibe tratamiento preventivo de vasoespasmo con Nimodipina. Así como 42 pacientes ingresados desde Enero 2007 hasta Mayo 2008 en el cual se incluyo el uso de Estatinas mas Sulfato de Magnesio,

Recibido: 10/2/2016
Aceptado: 4/4/2016

Volumen 6, N° 12, Julio/Diciembre 2016
Depósito Legal: PPI201102ME3815
ISSN: 2244-8136

denominados grupo B, determinaremos las características clínicas (Hunt y Hess), antecedentes personales de importancia (HTA, tabaco, alcohol), clasificación tomográfica según Fisher, así como la aparición de vasoespasmo clínico en el cual su diagnostico comprendio un estudio de descarte de patologías de tipo: 1-Respiratorias: neumonías, edema pulmonar neurogénica, distress respiratorio. Gastrointestinales: sangramientos por ulceras, hepatitis reactiva.2-Genitourinarias: infecciosas. Epilepsias: Se observa en un 13-15 % pacientes con HSA. 3-Infecciones: De forma general en los pacientes en estado grave y/o encamados existen disímiles vías a través de las cuales pueden penetrar microorganismos patógenos, los cuales constituyen causa importante de morbi-mortalidad. 4-Trombosis venosas y tromboembolismos, 5-Diabetes Insípida y 6-Resangrado: Existe una posibilidad de resangrado de un 4% durante las primeras 24 horas y que aumenta 1.5% por día. De forma general la incidencia alcanza un 19% durante las primeras 2 semanas, 64% al final del primer mes y 78% al final del segundo. Si al descartar la patología asociada, los pacientes presentan clínica neurológica de: cefalea de gran intensidad, rigidez de nuca, hipertermia, confusión progresiva, déficit neurológico focal, así como afasia transcortical motora y apraxia ideomotriz. Realizamos un registro Tomografia computarizada (TC) con el que objetivó velocidades flujo sanguíneo cerebral medias de flujo > 55 mL/100 gramos/minutos se dice es compatible con vasoespasmo moderado-severo Se excluyeron del estudio pacientes ingresados con diagnóstico de HSA traumática, pacientes con embarazo, y con tratamiento previo con

Recibido: 10/2/2016
Aceptado: 4/4/2016

Volumen 6, N° 12, Julio/Diciembre 2016
Depósito Legal: PPI201102ME3815
ISSN: 2244-8136

Estatinas y contraindicaciones de uso (por ejemplo, historia de disfunción hepática o renal o alanina aminotransferasa [ALT] 50 U / L). Los pacientes denominados grupo B se les aplicaran desde el momento del ingreso el siguiente esquema de tratamiento:

1. Reposo absoluto en cama, evitar stress y dolor, especialmente en las primeras 6-8 horas del sangrado. Probar tolerancia oral. Dieta blanda previa al quirófano, o sonda nasogástrica si no tolera.
2. Mantener adecuadas volemia y estricto balance electrolítico. Vía central (DRUM),

- Si hay buena tolerancia oral: Fisiológico 1500 cc/día
- Si no hay buena tolerancia oral:
- Glucosado 10% 1000 cc/día.
- Fisiológico (salino 0,9%) 2000 cc/día.
- 40-60 cc KCL repartidos.

3. Pravastatina: 80mg V.O al día.
4. Sulfato de Magnesio: 1 gr (8 mEq) c/8 horas diluidos en 100 cc de solucion 0,9% a pasar en 30 a 60 min, por 21 dias.

Los datos se codificarón y etiquetarón en función de la definición y diseño de las variables en estudio. Las variables serán ordenadas y analizadas en el programa estadístico SPSS 11.5 versión Windows (español); mediante pruebas de análisis de frecuencia y porcentaje, pruebas paramétricas y no paramétricas, como: Chi cuadrado X^2, se utiliza para determinar si existe una relación estadísticamente significativa entre las variables estudiadas. En segundo lugar, nos interesará

Recibido: 10/2/2016
Aceptado: 4/4/2016

Volumen 6, N° 12, Julio/Diciembre 2016
Depósito Legal: PPI201102ME3815
ISSN: 2244-8136

cuantificar dicha relación y estudiar su relevancia clínica. El hecho de que las diferencias entre los valores observados y esperados estén elevadas al cuadrado, convierte cualquier diferencia en positiva. El test X^2 es así un test no dirigido (test de planteamiento bilateral), que nos indica si existe o no relación entre dos factores pero no en qué sentido se produce tal asociación. Metodo T Student utilizado para comparar dos grupos independientes de observaciones con respecto a una variable numérica, la aplicación de un contraste paramétrico requiere la normalidad de las observaciones para cada uno de los grupos. La comprobación de esta hipótesis puede realizarse tanto por métodos gráficos (por medio de histogramas, diagramas de cajas o gráficos de normalidad) como mediante tests estadísticos (test de Kolmogorov-Smirnov, test de Shapiro-Wilks). Así mismo, este tipo de metodología exigirá que la varianza en ambos grupos de observaciones sea la misma. En primer lugar se desarrollará el test T Student para el caso en el que se verifiquen ambas condiciones, discutiendo posteriormente el modo de abordar formalmente el caso en el que las varianzas no sean similares. Métodos de regresión logística binaria estadística para determinación de riesgo odds ratios, así como modelo de ROC para medir la sensibilidades del la terapéutica medica que es la

Recibido: 10/2/2016
Aceptado: 4/4/2016

Volumen 6, N° 12, Julio/Diciembre 2016
Depósito Legal: PPI201102ME3815
ISSN: 2244-8136

probabilidad de clasificar correctamente a un individuo cuyo estado real sea el definido como positivo respecto a la condición que estudia la prueba, razón por la que también es denominada fracción de verdaderos positivos (FVP) y la especificidad que es la probabilidad de clasificar correctamente a un individuo cuyo estado real sea el definido como negativo. Es igual al resultado de restar a uno la fracción de falsos positivos (FFP), estos serán reportados en tablas y gráficos.

RESULTADOS

Alrededor de 70% de los pacientes con HSA no traumática, eran mujeres, la mayoría de los eventos ocurrieron en edades de 49,4 años con una DE ± 9,44 años. Se evidencia que la población estudiada el mayor porcentaje en alrededor de ¾ partes estuvo comprendido por entre las edades de 41 años a los 60 años. Las tres primeros antecedentes presente en la muestras de pacientes con HSA fueron hipertensión arterial, consumo de AINES y aspirinas con una incidencia aproximada o mayor al 45%. La población de estudio aproximadamente el 90% de los pacientes de acuerdo a las manifestaciones clínicas presentes se encontraban en grado II-III-IV a predominio del grado II; Según la escala de Fisher al momento del ingreso el 25,6% correspondió al grado IV, 72,1% al grado III- II y 2,3% al grado I. (tabla 1). El sexo femenino tiene mayor incidencia de vosespasmo clínico.

Recibido: 10/2/2016
Aceptado: 4/4/2016

Volumen 6, N° 12, Julio/Diciembre 2016
Depósito Legal: PPI201102ME3815
ISSN: 2244-8136

P<0,05. La edad como punto de corte de 55 años como factor predictor de vasoespasmo, no se evidencia diferencias significativas entres los grupos evidenciando su homogeneidad estadistica (p>0,05). Dentro de las varibles de antecedentes estudiadas en el estudio se evidencio que los EVC previos, HTA, tabaco, AINES y uso de anticuagulantes no son factores predictores de vaoespasmo (p>0,05), no obstante, los factores consumo de alcohol y ASA la ausencia de estos aumenta la incidencia de vasoespasmo en estos pacientes (P<0,05). Los pacientes clasificados con Fisher grado III posee relación con la aparición de vasoespasmo clínico (Tabla 2) El uso del esquema terapéutico con estatinas y sulfato de magnesio existe una diferencia porcentual significativa entre las dos series de pacientes en la presencia de vasoespasmo como complicación de la evolución de la enfermedad de 38,1% vs. 9,1% de pacientes con nimodipina como tratamiento respecto al grupo con esquema de con estatinas mas sulfato de magnesio, (p<0,05). (Tabla 3). El nuevo esquema reduce el riesgo de aparición de vasoespasmo en este tipo de pacientes en un odds ratio de 6 veces (p<0,05). La letalidad del evento fue del 100%. (Tabla 4). El inicio de la terapéutica médica los primeros tres (3) días postsangrado evidencia que tiene un alto grado de seguridad porcentual al disminuir la incidencia del daño por vasoespasmo clínico en ambos grupos de pacientes, demostrando que la ventana terapéutica es un factor

Recibido: 10/2/2016
Aceptado: 4/4/2016

predictor de vasoespasmo en pacientes con HSA (P>0,05). (Tabla 5)

Tabla 1. Característica de los pacientes con HSA

Sexo	Frecuencia	%
Masculino	28	32,6
Femenino	58	67,4
Total	86	100,0
Grupo etario		
21-30 años	4	4,7
31-40 años	10	11,6
41-50 años	34	39,5
51-60 años	30	34,9
≥ 61 años	8	9,3
Total	86	100,0
Antecedentes personal		
Hipertensión arterial	68	79,07
Uso de AINES	46	53,49
Uso de aspirina	38	44,19
Consumo de tabaco	20	23,26
Consumo de alcohol	18	20,93
Uso de anticoagulante	12	13,95
Evento vasculocerebreal previo	10	11,63
Hunt y Hess		
Grado I	6	7,0
Grado II	50	58,1
Grado III	14	16,3
Grado IV	14	16,3
Grado V	2	2,3
Total	86	100,0
Fisher		
Grado I	2	2,3
Grado II	32	37,2
Grado III	30	34,9
Grado IV	22	25,6

Recibido: 10/2/2016
Aceptado: 4/4/2016

Total	86	100,0

Tabla 2. Relación de homogeneidad de las variables

		Evolución		Total
		Sin Vasoespasmo	con Vasoespasmo	
Sexo	Masculino	25 / 89,3%	3 / 10,7%	**0,051**
	Femenino	41 / 70,7%	17 / 29,3%	
Edad	< 55 años	45 / 78,9%	12 / 21,1%	0,498
	≥55 años	21 / 72,4%	8 / 27,6%	
Evento vasculocerebreal previo	ausente	58 / 76,3%	18 / 23,7%	0,795
	presente	8 / 80,0%	2 / 20,0%	
Hipertensión arterial	ausente	14 / 77,8,0%	4 / 22,2%	0,907
	presente	52 / 76,5%	16 / 23,5%	
Consumo de tabaco	ausente	52 / 78,8%	14 / 21,2%	0,415
	presente	14/ 70,0%	6 / 30,0%	
Consumo de alcohol	ausente	48 / 70,6,0%	20 / 29,4%	**0,009**
	presente	18 / 100,0%	0 / 0,0%	
Uso de aspirina	ausente	32 / 66,7%	16 / 33,3%	**0,013**
	presente	34 / 89,5%	4 / 10,5%	
Uso de AINES	ausente	30 / 75,0%	10 / 25,0%	0,721
	presente	36 / 78,3%	10 / 21,7%	
Uso de anticoagulante	ausente	58 / 78,4%	16 / 21,6%	0,373
	presente	8 / 66,7%	4 / 33,3%	
Escala Fisher	Grado I	2 / 100,0%	0 / 0,0%	**0,001**
	Grado II	30 / 93,8%	2 / 6,2%	
	Grado III	17 / 56,7%	13 / 43,3%	
	Grado IV	17 / 77,3%	5 / 22,7%	

Recibido: 10/2/2016
Aceptado: 4/4/2016

Tabla 3. Relación en la aparición de vasoespasmo según grupo de tratamiento de pacientes con hemorragia subaracnoidea no traumática

	Evolución		Chi cuadrado de pearson
	con vasoespasmo	sin vasoespasmo	
Nimodipina	16	26	0,001
	38,1%	61,9%	
Sulfato de Mg + estatinas	4	40	
	9,1%	90,9%	
Total	20	66	
	23,3%	76,7%	

Tabla 4. Modelo de regresión logística. Asociación en la aparición de vasoespasmo según grupo de tratamiento de pacientes con hemorragia subaracnoidea no traumática

Sulfato de Mg + estatinas	B	E.T.	Wald	p	Exp(B)	I.C. 95,0% para Exp(B)	
						Inferior	Superior
Sin vasoespasmo	1,817	,6133	8,782	,003	**6,154**	1,850	20,468
constante	-1,386	,5559	6,150	,013	,250		

B: conjunto de coeficientes estimados para el modelo; E. T: desviación típica de la desviación muestral; Wald: estadístico que contrasta la significación de las estimaciones de los parámetros; p: nivel de significancía estadística; Exp (B): valor del coeficiente de regresión, es el valor en que cambia la ventaja del evento.

Recibido: 10/2/2016

Aceptado: 4/4/2016

Tabla 5. Relación del inicio de la terapéutica médica con el grupo de tratamiento de acuerdo a la evolución clínica del vasoespasmo en pacientes con hemorragia subaracnoidea no traumática

Inicio Terapéutico		Grupo	Pacientes con HSA		Chicuadrado de pearson
			Sin vasoespasmo	con vasoespasmo	
≤ 3 días		Nimodipina	23 **79,3 %**	6 20,7 %	0,051
		Sulfato de Mg + estatinas	28 **96,6 %**	1 3,4 %	
	Total		51 87,9 %	7 12,1 %	
> 3 días		Nimodipina	3 **23,1 %**	10 76,9 %	0,004
		Sulfato de Mg + estatinas	12 **80,0 %**	3 20,0 %	
	Total		15 53,6 %	13 46,4 %	

DISCUSIÓN

En el presente estudio se encontró que el género más afectado es el femenino, con una frecuencia del 67%, muy similar a la reportada de 54 a 61% por Cardentey 2002 y de 69% de Héctor Rodolfo-Castro 2005 y con respecto a la edad fue similar a la edad promedio de ingreso de 47,35 años (16 a 79 años); en nuestro estudio fue de 49,4 años con rango de 27-69 años, evidenciándose el 74% en edades comprendidas de 40-60 años de edad. Dentro de los factores de riesgo

Recibido: 10/2/2016
Aceptado: 4/4/2016

Volumen 6, N° 12, Julio/Diciembre 2016
Depósito Legal: PPI201102ME3815
ISSN: 2244-8136

modificables, se encuentran el tabaquismo que según el estudio de Broderick 2003, no demostró que fuera un factor de riesgo para un peor pronóstico, aún cuando ya es conocido como factor de riesgo para vasoespasmo en HSA; en nuestro estudio la incidencia fue de 23,3% (20 pacientes) ligeramente menor al estudio Héctor Rodolfo-Castro 2005, donde el antecedente de tabaquismo lo presentaron el 37% (64 pacientes). El 36% (63 pacientes) presentaron antecedentes de alcoholismo; aunque ellos resaltan que el consumo de alcohol se presentó como factor protector de los pacientes con HSA, nuestra incidencia fue del 21% para el consumo de alcohol con resultados similares de neuroprotección al igual que el uso de ASA como antecedentes modificables. El antecedente de hipertensión arterial en nuestro estudio fue 79,1% vs. 41% de estudio Héctor Rodolfo-Castro 2005, ya se sabe que está muy relacionado con la ruptura aneurismática pero al igual que el tabaquismo no demostró influencia en el pronóstico del paciente. El Hunt y Hess de alto riesgo (grados III, IV y V), resangrado, neumonía, presencia de infarto cerebral, ventilación mecánica y la presencia de complicaciónes durante el ingreso, fueron estadísticamente significativas como factores que empeoraron el pronóstico de los pacientes con hemorragia subaracnoidea (Jiménez 2002); en

Recibido: 10/2/2016
Aceptado: 4/4/2016

Volumen 6, N° 12, Julio/Diciembre 2016
Depósito Legal: PPI201102ME3815
ISSN: 2244-8136

nuestro estudio se evidencia que la población de estudiada aproximadamente el 56% de los pacientes de acuerdo a la escala Hunt y Hess (Manifestaciones clínicas) fueron grado II y un 32% III-IV, solo un 2% se encontraban en severidad clínica grado V, encontramos que a mayor grado de HH aumenta el riesgo de vasoespasmo clinico ($p<0,05$). Según la escala de Fisher al momento del ingreso el 25,6% correspondió al grado IV, 72,1% al grado III- II y 2,3% al grado I, siendo el grado III el de mayor riesgo de incidencia para vasoespasmo clínico, resultados que han sido obtenidos en otros estudios (Fisher, 1980). La terapéutica médica menor a los tres (3) días posterior al ictus hemorrágico, sirve como factor de riesgo y por consiguiente de pronóstico en los pacientes, para la disminución de incidencia de vasoespasmo clínico en ambos grupos estudiados ($P<0,05$). Se obtuvo que de acuerdo al inicio de la terapéutica médica con el uso de Estatinas mas Sulfato de Magnesio en la aparición de vasoespasmo fue inferior al grupo de pacientes que uso Nimodipina, reduciendo la incidencia en 3% del grupo prospectivo versus un 20% que arrojo el grupo retrospectivo en pacientes con menos de tres (3) días post ictus para el inicio de la terapéutica médica y de 20% versus 77% de aquellos que inician la terapéutica tardia ($p<0,05$). Dentro de la situación de comparación del

Recibido: 10/2/2016
Aceptado: 4/4/2016

Volumen 6, N° 12, Julio/Diciembre 2016
Depósito Legal: PPI201102ME3815
ISSN: 2244-8136

esquema de tratamiento seguido en la unidad de emergencia y desastre del HULR; al estudiar los factores de riesgo como: el sexo, la edad, manifestaciones clínicas, escala de Fisher, HTA, consumo de alcohol y tabaco, consumo de AINES, ASA y anticoagulante no se evidencia diferencias significativas entres las series $p>0,05$ situación que demuestra la homogeneidad de las muestra de los dos grupos de paciente estudiados con HSA, por lo tanto demuestra la validez del ajuste del modelo de regresión logística como comparación de las series como factor pronostico en la aparición de vasoespasmo como complicación, demostrándose un mejor pronóstico en el grupo prospectivos (uso de Estatinas mas Sulfato de Magnesio) de 6 veces con respecto al grupo retrospectivo (uso de Nimodipina) con una significancia estadística de $p<0,05$ y con una sensibilidad del 91% al realizar la curva ROC. La ubicación topográfica y angiografica del evento vascular encontramos una alta incidencia en el grupo control en las arterias comunicante anteriores (19 pacientes), arterias comunicantes posteriores (14 pacientes), arterias cerebrales media (12 pacientes), arterias cerebrales posteriores (11 pacientes) y aneurismas múltiples (10 pacientes), la no realización de la misma fue alta (10 pacientes) tomando en cuenta la importancia de este estudio como

Recibido: 10/2/2016
Aceptado: 4/4/2016

Volumen 6, N° 12, Julio/Diciembre 2016
Depósito Legal: PPI201102ME3815
ISSN: 2244-8136

diagnoóstico. No se logró realizar el seguimiento completo a los 6 y 12 meses de haber sido dados de alta. En conclusión el vasoespasmo cerebral es el factor modificable más importante para disminuir la tasa de morbimortalidad en pacientes con HSA no traumática. Basado en estos resultados planteamos que todo paciente considerado Fisher grado III y Hunt y Hess superior al grado III se debe inicial el uso de Estatinas mas Sulfato de Magnesio; no obstante la Nimodipina sigue siendo una opción válida debido a su respaldo por estudios fundamentados.

REFERENCIAS

1. Awad I, Barnett G. Acute Management of Subarachnoid Hemorrhage. Eurosurgical Topics 1994; 1:137-149.

2. Barker F, Ogilvy C. Efficacy of Prophylactic Nimodipine for Delayed Ischemic Deficit after Subarachnoid Hemorrhage. A Metanalysis. J Neurosurg 1996; 84:405-414.

3. Edlow Ja, Capland Lr. Avoiding Pitfalls in the Diagnosis of Subarachnoid Hemorrhage. N Engl J Med 2000; 342: 29-36.

4. Ingall Tj, Wiebers Do. Natural History of Subarachnoid Hemorrhage. En: Whisnant Jp, Ed. Stroke: Populations, Cohorts, and Clinical Trials. Boston:

Recibido: 10/2/2016
Aceptado: 4/4/2016

Volumen 6, N° 12, Julio/Diciembre 2016
Depósito Legal: PPI201102ME3815
ISSN: 2244-8136

Butterworth Heinemann; 1993. P. 174-186.

5. Sarti C, Tuomilehto J, Salomaa V, Sivenius J, Kaarsalo E, Harva Ev, Et Al.Epidemiology Of Subarachnoid Hemorrhage in Finland from 1983 To 1985. Stroke 1991; 22: 848-853.

6. Broderick Jp, Brott T, Tomsick T, Huster G, Miller R. The Risk Ofsubarachnoid and Intracerebral Hemorrhages in Blacks as Compared Withwithes. N Engl J Med 1992; 326: 733-736.

7. Inagawa T, Tokuda Y, Ohbayashi N, Takayama M, Moritake K. Study of Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage in Izumo City, Japan. Stroke 1995; 26: 761-766

8. Philips Lh Ii, Whisnant Jp, O´Fallon Wm, Stundt Tm. The Unchanging Pattern of Subarachnoid Hemorrhage in a Community. Neurology 1980; 30: 1034-1040.

9. Kopitnik TA, Samson DS. Management of subarachnoid hemorrhage. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1993; 56: 947-959

10. Rinkel Gje, Wijdicks Efm, Vermeulen M, Hasan D, Brouwers Pj, Van Gijn J. the Clinical Course of Perimesencephalic Non Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. Ann Neurol 1991; 29: 463-468.

11. Adams Hp Jr, Gordon Dl. Non Aneurysmal Subarachnoid

Recibido: 10/2/2016
Aceptado: 4/4/2016

Volumen 6, N° 12, Julio/Diciembre 2016
Depósito Legal: PPI201102ME3815
ISSN: 2244-8136

Hemorrhage. Ann Neurol 1991; 29: 461-462.

12. Castañuela C. Hipertensión Endocraneana. Acta Neurobiológica Colombiana 2001; 17:126-139.

13. Greenberg MS. *SAH and aneurysms*. En: Greenberg MS, ed. Handbook of neurosurgery. 5th Ed. New York: Thieme Medical 2000:754-803.Thieme Medical 2000:754-803.

14. Fisher C, Kistler J, Davis J. Relation of Cerebral Vasospasm to Subarachnoidhemorrhage Visualized by Computerized Tomographic Scanning. Neurosurgery. 1980; 6:1-9.

15. Botia E, Vivancos J, León T, Segura T, Fernández-García C, López-López F. Factores Predictores De Mortalidad Y De Desarrollo De Complicaciones Neurológicas en la Hemorragia Subaracnoidea no Traumática. Rev Neurol 1996; 24 (126): 193-198.

16. Hunt WE, Hess RM: Surgical risk as related to time of intervention in the repair of intracranial aneurysms. J Neurosurg 1968;28:14-19.

17. Manual CTO, 2005

18. Duke Bj, Breeze Re, Rubenstein D Et Al. Induced Hypervolemia and Inotropic Support for Acute Cerebral Arterial Insufficiency: An Underused Therapy. Sur Neurol 1998; 49:51-57.

19. Roda J.M.; Conesa G.; Diez Lobato R.; Garcia Allut A.; Gomez Lopez P.A.; Gonzalez Darder Et Al.

Recibido: 10/2/2016
Aceptado: 4/4/2016

Volumen 6, N° 12, Julio/Diciembre 2016
Depósito Legal: PPI201102ME3815
ISSN: 2244-8136

Aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Introduction to some of the most important disease. Neurocirugía, Junio, 2000, Vol.11 N.3, pp. 156-168;

20. Fandiño J, Kaku Y, Schuknecht B, Et Al. Improvement of Cerebral Oxygenation Patterns and Metabolic Validation of Superselective Intraarterial Infusion of Papaverine for the Treatment of Cerebral Vasospasm. J Neurosurg 1998; 89:93-100.

21. Wintermark M, Ko NU, Smith WS, Liu S, Higashida RT. Vasospasm after Subarachnoid Hemorrhage: Utility of Perfusion CT and CT Angiography on Diagnosis and Management. AJNR 2006; 27: 26-34.

22. Paulson Gw. Weightlifter´S Headache. Headache 1983; 23: 193-19.

23. Kleinpeter G, Lehr S. Characterization of Risk Factor Differencesin Perimesencephalic Subarachnoid Hemorrhage. Minim Invasive Neurosurg 2003; 46:142-8

24. Feigin VL, Rinkel GJ, Algra A, Vermeulen M, van Gijn J: Calcium antagonists in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review. Neurology 1998; 50:876-883.

Recibido: 10/2/2016
Aceptado: 4/4/2016

ACTA BIOCLINICA Volumen 6, N° 12, Julio/Diciembre 2016

Trabajo Original Depósito Legal: PPI201102ME3815

Araujo y Col ISSN: 2244-8136

EFECTIVIDAD DE LA CITOLOGIA POR ASPIRACION CON AGUJA FINA GUIADA POR ULTRASONIDO (BAAF-US) COMO MÉTODO DIAGNÓSTICO EN EL NÓDULO TIROIDEO Y SU CORRELACION CON LOS RESULTADOS HISTOPATOLÓGICOS

Juan Araujo[1], Marinied López [2]

1. **Posgrado de Cirugía General Hospital Dr. Adolfo Pons. Universidad del Zulia. Maracaibo. Venezuela.**
2. **Emergencia por Cirugía General Hospital Dr. Adolfo Pons.IVSS. Maracaibo. Venezuela**

Corresponsal: Juan Araujo**,** Dirección. Av. Fuerzas Armadas Hospital Dr. Adolfo Pons. Maracaibo, Tel: 0414 6119640. Número de fax 026-17873827

E mail: jcaraujoc_65@hotmail.com, jcaraujoc95@gmail.com

RESUMEN

Comparar la eficacia de la punción con aguja fina dirigida por ecografía para el diagnóstico de patología tiroidea de pacientes evaluados en consulta y correlacionar los resultados del análisis citológico de la muestra obtenida con los valores de TSH y los resultados anatomopatológicos. El es trabajo prospectivo, descriptivo, longitudinal y observacional, se analizaron los pacientes que acudan a la consulta con nódulo tiroideo, entre los meses de enero-diciembre 2012. Se estudiaron 86 pacientes con diagnóstico de nódulo pacientes de los cuales 93.0% fueron mujeres y 6.9% masculinos, con una edad promedio de 46 años, de los cuales el resultado citológico de la PAAF 7.93% Benignos, 6.98% malignos y 5.81% sospechosos y 12.80% insuficientes. De los cuales de los resultados de PAAF positivas

Recibido: 7/3/2016
Aceptado: 10/6/2016

para malignidad el 100% el resultado por biopsia fue maligno, de las PAAF con resultado de sospecha para malignidad 1 fue el diagnostico maligno (carcinoma folicular) y 4 con resultado benigno. La punción con aguja fina dirigida por ultrasonido es una herramienta practica y eficiente para realizar diagnostico de nódulo tiroideo.

PALABRAS CLAVE: Nódulo Tiroideo, aspiración con aguja fina, Ultrasonido tiroideo, Control anatomopatologico

EFFECTIVENESS ASPIRATION CYTOLOGY ULTRASOUND GUIDED FINE NEEDLE (FNA-US) AS A METHOD IN DIAGNOSIS THYROID NODULE AND ITS CORRELATION WITH HISTOPATHOLOGIC RESULTS

ABSTRACT

To compare the efficacy of fine needle directed by ultrasound for diagnosis of thyroid disease patients evaluated in consultation and correlate the results of cytological analysis of the sample obtained with TSH values and pathology results. He is prospective, descriptive, longitudinal and observational study, patients who come to the consultation with thyroid nodule, between the months of January to December 2012 were analyzed 86 patients with diagnosis of nodule patients of whom 93.0% were women and 6.9% male, with an average age of 46 years, of which the cytological result of FNA Benignos 7.93%, 6.98% and 5.81% malignant suspects and 12.80% insufficient. Of which positive results for malignancy 100% FNA biopsy result was malignant, the FNA result of suspicion for malignancy 1 was malignant diagnosis (follicular carcinoma) and 4 with benign outcome. The fine needle by ultrasound is a practical and efficient tool for diagnosis of thyroid nodule.

Recibido: 7/3/2016
Aceptado: 10/6/2016

KEYWORDS: Thyroid nodules, FNA, thyroid ultrasound, Pathological Control

.

INTRODUCCION

Un nódulo tiroideo es la presentación más común de la enfermedad de la glándula tiroides. La prevalencia de nódulos tiroideos en la población general se estima en un 4% a un 7%, con una incidencia menor a 50 por cada millón de habitantes (1). La probabilidad de malignidad en un nódulo tiroideo es afectada por varios elementos: es más frecuente en pacientes menores de 20 años y en mayores de 60 años, así como también aumenta su probabilidad en pacientes con nódulos que al examen físico son firmes, han presentado un rápido crecimiento, se encuentran fijos a los planos profundos del cuello. La mayoría son asintomáticos y se descubren por casualidad, solo el 5% -15% de los nódulos tiroideos resecados quirúrgicamente van a demostrar malignidad (1, 2). La evaluación de un nódulo tiroideo por lo general comienza con un método de imagen, independientemente de si fue inicialmente descubierto al examen físico por palpación, o de forma incidental durante la realización de algún estudio de imagen del cuello, el ultrasonido de cuello es hoy en día el método diagnóstico de elección para la evaluación de la glándula tiroides desde el punto de vista del ultrasonido se define como un nódulo tiroideo como una lesión distinguible del resto del tejido tiroideo. Ecográficamente, hay varios criterios que se han tenido en cuenta en la evaluación de los nódulos tiroideos, con el fin de diferenciar los nódulos benignos de los malignos. Éstos incluyen el tamaño, la ecogenicidad (hipoecoico, isoecoico, hiperecoico), composición (sólido, quístico, mixto), la presencia de

Recibido: 7/3/2016
Aceptado: 10/6/2016

calcificaciones (microcalcificaciones o calcificaciones gruesas) y la determinación de las características de flujo mediante la insonación con Doppler color (periférico o interno). Con la utilización del ultrasonido esta prevalencia se aumenta en un 10 a 55%. La presentación clínica de estos nódulos puede variar desde pequeño nódulo asintomático, sintomático solitario a grandes nódulos, enfermedad tiroidea benigna lo cual es lo más común en comparación con una pequeña proporción que pueden ser neoplasias maligna. Es, por lo tanto, importante identificar los nódulos tiroides maligno, de manera que la intervención quirúrgica puede ser inmediata. Por lo que actualmente se recomienda que los nódulos tiroideos mayores que 1 cm y nódulos subcentimetricos, con características ecográficas sospechosas deban someterse a la citologia por aspiración con aguja fina (BAAF) (2,3) Tabla 1.

Tabla 1. Datos Sugestivos de malignidad durante la exploración ultrasonografía

Parámetros	Tipo	Definición
Patrón vascular	I	Ausente
	II	Perinodular
	III	Intranodular
Otros	Hipoecogenicidad	
	Bordes irregulares	
	Microcalcificaciones	

La BAAF, se ha convertido en el examen diagnóstico inicial en la mayoría de los pacientes con nódulos tiroideos, esta representa una técnica clínica utilizada

Recibido: 7/3/2016
Aceptado: 10/6/2016

para obtener células, tejidos y/o fluidos a través de una aguja fina para fines diagnósticos. Actualmente es el método menos invasivo y más preciso para identificar una lesión de alto riesgo o maligno dentro de la glándula tiroides sea o no palpable, representa un método diagnóstico ideal, eficaz, seguro, preciso, mínimamente invasiva, de bajo costo y que se realiza generalmente en forma ambulatoria. Esta puede suministrar información directa acerca de la lesión, con una alta efectividad para el estudio de lesiones nodulares únicas o dominantes en la glándula tiroides (3,4). La utilización de la biopsia por aspiración con aguja fina guiada por ultrasonido (BAAF- USG) juega un papel importante en la evaluación de un paciente con sospecha de un nódulo tiroideo ya que nos permite discernir un diagnóstico de neoplasia o lesión benigna con mayor precisión, lo que ha incrementado el campo diagnóstico; siendo el ultrasonido tiroideo un método adecuado para determinar las características de los nódulos (quístico, sólido o complejo), el número de los mismos y el estatus de los ganglios cervicales. La utilidad del ultrasonido radica en guiar las punciones en pacientes con lesiones que son difíciles de palpar e incrementar el campo de aspiración en pacientes con lesiones complejas o pequeñas. El papel del ultrasonido en distinguir lesiones benignas de las malignas se debe a diversos hallazgos se puede sospechar de la presencia de lesiones malignas, cuando coexistan microcalcificaciones, bordes irregulares e hipoecogenicidad del nódulo (4,5). Las sensibilidades varían entre 65% y 98%, con especificidades entre 52% y 100%, con valores predictivos positivos entre 46%-100% y valores predictivos negativos entre 83% y 95% [6]. Con guía ultrasonográfica, las características operativas de la BAAF mejoran, con sensibilidades y especificidades reportadas hasta en un 100%. La BAAF-US, permanece como la piedra angular en el arsenal de herramientas de referencia diagnósticas en pacientes con nódulos

Recibido: 7/3/2016
Aceptado: 10/6/2016

tiroideos, por lo que posterior a su utilización como método de rutina han disminuido el número de tiroidectomías realizadas, debido a la selección de pacientes portadores de nódulos benignos que tienen otras opciones terapéuticas.

METODOLOGIA

Se trata de un estudio prospectivo, descriptivo, longitudinal y observacional, donde se analizaron a los pacientes masculinos y femeninos mayores de 18 años que acuden a la consulta externa de Cirugía General, Cirugía de Tórax y Endocrinología del Hospital Dr. Adolfo Pons de Maracaibo del IVSS, en el periodo comprendido entre enero a diciembre de 2012 con diagnóstico de nódulo tiroideo. Se midieron niveles de TSH, necesario para detectar anormalidades en la función tiroidea, inclusive antes de que fluctuaciones de T4 sean detectadas. Si se detectaron niveles anormales de TSH, se midió T4 y T3. Se realizó una punción aspirativa con aguja fina guiada por ultrasonido de alta resolución (PAAF -US) (ecógrafo general electric modelo logiq 5 expert, con transductor de 10 MHz), previa valoración de la glándula y sus características, utilizando doppler como apoyo, para elegir el lugar de la punción; que se efectuó con una jeringa de 10 ml y una aguja 22, 23 o 25 G. Se realizó la punción manteniendo presión negativa, la aguja en el interior del nódulo; antes de retirar la aguja se libera la presión negativa o tan pronto haya material en el extremo de la aguja que se acopla a la jeringa. Luego se extendió el material obtenido en láminas portaobjetos y se fija. La técnica de recolección de la información consistió en un instrumento de anotación en el cual quedaron recopilados los datos obtenidos de las historias clínicas. Los datos obtenidos se expresaron como valores absolutos en porcentaje.

RESULTADOS

Recibido: 7/3/2016
Aceptado: 10/6/2016

Con edades comprendidas entre los 18 hasta 77 años con una media de 46+o-2 años; con predominio en la cuarta década de la vida con un total de 40 pacientes el 46.5%, seguido de la quinta década de la vida con 18 pacientes 20.9%

Tabla 2. Resultado de la efectividad de la BAAF-USG en los pacientes con nódulo tiroideo según la edad

Edad	No	%
20-29	9	10.4
30-39	8	9.3
40-49	40	46.5
50-59	18	20.9
60-69	6	6.9
70-79	5	5.8
TOTAL	86	100

Se estudiaron 86 pacientes con diagnóstico de nódulo tiroideo de los cuales 93.02% fueron mujeres y 6.97%, hombres

Tabla 3. Resultado de la efectividad de la BAAF- USG en los pacientes con nódulo tiroideo según el sexo

Recibido: 7/3/2016
Aceptado: 10/6/2016

Sexo	No	%
Masculino	**6**	**6.97%**
Femenino	**80**	**93.02%**
Total	**86**	**100%**

Dentro de los motivos de consulta más frecuente es el aumento de volumen en un 80.23% de los pacientes, seguido de dolor en 8 pacientes (9.3%), disfagia y adenopatía (1.1%), evidenciados

Tabla 4. Resultado de la efectividad de la BAAF-USG en los pacientes con nódulo tiroideo según el motivo de consulta

Signos y Síntomas	No	%
Aumento de volumen	**76**	**88.3**
Dolor	**8**	**9.3**
Disfagia	**1**	**1.1**
Adenopatías	**1**	**1.1**
Total	**86**	**100**

La ubicación más frecuente del nódulo fue en el lóbulo izquierdo 37 pacientes (43.0%), seguido por la localización bilateral 24 pacientes (27.9%).

Recibido: 7/3/2016
Aceptado: 10/6/2016

Tabla 5. Resultado de la efectividad de la BAAF-USG en los pacientes con nódulo tiroideo según su ubicación anatómica

Ubicación anatómica	No	%
Lóbulo derecho	21	24.4
Lóbulo izquierdo	37	43.0
Istmo	4	4.6
Bilateral	24	27.9
Total	86	100

En cuanto a la efectividad de la BAAF-USG, el 73.2% de los pacientes presentaron nódulos de 0.5 a 4cms, seguidos de pacientes con nódulos menores a 0.5cm (19.7%).

Tabla 6. Resultado de la efectividad de la BAAF-USG en los pacientes con nódulo tiroideo según su tamaño

Tamaño del Nódulo	No	%
< 0.5cm	17	19.7
> 0.5 - 4cms	63	73.2
> 4cms	6	6.9
TOTAL	86	100

Recibido: 7/3/2016
Aceptado: 10/6/2016

Con respeto a los factores de riesgos 87.2% de los pacientes presentan algún factor de riesgo. Los antecedentes familiares y las edades de riesgo están presentes en 52 (60.4%) y 38 (44.1%), respectivamente.

Tabla 7. Resultado de la efectividad de la BAAF-USG en los pacientes con nódulo tiroideo según los factores de riesgo

Factores de riesgo	No. casos	Porcentaje
Edad(<20->45)	**38**	**44.1**
Antecedentes familiar	**52**	**60.4**
Exposición a radiación	**1**	**1.1**
Habito tabáquico	**43**	**50.0**
Con algún factor de riesgo	**75**	**87.2**

Según las Características de malignidad al ultrasonido: la presencia de nódulo sólido se presentaron en 14 pacientes (16.2%), heterogeneidad (52.3%), la presencia de cápsula bien definida (69.7), calcificaciones (3.4%) y la vascularización (9.3%).

Tabla 8. Resultado de la efectividad de la BAAF-USG en los pacientes con nódulo tiroideo según la interpretación ultrasonografíca

Ultrasonografía	No	%

Recibido: 7/3/2016
Aceptado: 10/6/2016

Nódulo solido	**14**	**16.2**
Nódulo quístico	**27**	**31.4**
Heterogéneo	**45**	**52.3**
Cápsula bien definida	**60**	**69.7**
Microcalcificaciones	**3**	**3.4**
Vascularización	**8**	**9.3**

Según la BAAF-USG en los pacientes con nódulo tiroideo según el resultado cito-histológico, el 70.9% de los pacientes a quien se les practicó la PAAF el resultado fue negativo para malignidad; el 6.9% de los resultados fue maligno y el 5.8% fue sospechoso para malignidad.

Tabla 9. Resultado de la efectividad de la BAAF-USG en los pacientes con nódulo tiroideo según resultado cito-histológico

Resultado cito-histológico	No	%
Benigno	**63**	**70.9**
Sospechoso	**5**	**5.8**
Maligno	**6**	**6.9**
Insuficiente	**11**	**12.8**
Total	**86**	**100**

Recibido: 7/3/2016
Aceptado: 10/6/2016

El valor diagnóstico del ultrasonido/relación biopsia para determinar malignidad de los 6 pacientes (100%) con resultados de PAAF positivos para malignidad fue confirmado positivo para malignidad. En cuanto a los resultados de PAAF sospechosos, de los 5 pacientes, solo 1 el diagnostico histopatológico fue maligno (carcinoma folicular) y los otros cuatros fueron benignos. Se reporta una especificidad y sensibilidad del 100% para las PAAF positivas para malignidad, al contrario en las PAAF indeterminada (en el caso de las lesiones foliculares) la sensibilidad disminuye hasta un 63.6%.

Tabla 10. Resultado según relación de la BAAF-US y diagnósticos histológicos en los pacientes con nódulos tiroideos

Relación biopsia	BAAF-US positiva para malignidad	BAAF-US sospecha de malignidad
Benigno	**0 (0%)**	**4 (80%)**
Maligno	**6 (100%)**	**1 (20%)**
Total	**6 (30%)**	**5 (6.98%)**

De los 21 pacientes con tratamiento quirúrgico, el diagnóstico definitivo, 4 pacientes (19.0%) carcinoma papilar; 2 pacientes (9.5%) carcinoma folicular; 3 (14.2%) tiroiditis; 6 (28.5%) bocio; y 1 (4.7%) nódulo coloideo hiperplasico.

Tabla 11. Resultado de la efectividad de la BAAF-USG en los pacientes con nódulo tiroideo según resultados finales de histopatología

Recibido: 7/3/2016
Aceptado: 10/6/2016

Diagnóstico	No	%
Carcinoma Papilar	4	19.0
Carcinoma Folicular	2	9.5
Tiroiditis	3	14.2
Bocio	6	28.5
Nódulo coloideo hiperplásico	1	4.7
Adenoma folicular	4	19.0
Carcinoma medular	1	4.7
Total	21	100

DISCUSIÓN

La frecuencia de presentación del nódulo tiroideo en la población general no es conocida. Sin embargo, en la literatura mundial se considera que el 10% de la población podrá tener un nódulo tiroideo (5-12), si se hacen estudios con ultrasonido en población abierta, se descubrirá un nódulo tiroideo en alrededor del 20 a 45% de mujeres y en 17 a 25% de hombres y en autopsias se encontrará hasta en 50% de los casos. Estas cifras indican que una gran población, en algún momento de su vida, deberá ser estudiada por presentar un nódulo tiroideo, ya sea sintomático o por hallazgo incidental. Por supuesto que el punto central de esta evaluación será saber si dicho nódulo es o no neoplásico, su estirpe histológica y, sobre la base de esto, definir la terapia a emplear (16,17). Es indudable el importante papel que la PAAF tiene en la evaluación del nódulo tiroideo desde la década de los 80, cuando

Recibido: 7/3/2016
Aceptado: 10/6/2016

se popularizaron en Estados Unidos de Norteamérica los primeros estudios suecos al respecto. Actualmente se le considera la piedra angular en el estudio del nódulo tiroideo (3,4,5). En nuestra investigación se estudiaron 86 pacientes durante el año 2012 con diagnóstico de nódulo tiroideo de los cuales 80 fueron mujeres y 6 hombres, que corresponden a un 93.02% y 6.97% respectivamente, con un franco predominio del sexo femenino, esto coinciden con El Registro Histopatológico de las Neoplasias en México que reportó en el año 2010, se presentaron 108,064 casos de malignidades en la región de cabeza y cuello. Las neoplasias malignas de la glándula tiroides constituyeron la tercera causa en importancia con 1,937 casos nuevos. Con incidencia de 0.7 y 3.1 por 100,000 en hombres y mujeres, respectivamente. Así mismo en el estudio de Fragminham, en donde se evidencio el nódulo tiroideo en el 6.14% de las mujeres estudiadas y en el 1.6% de los hombres. Se pudo evidenciar una distribución mayor en los pacientes de raza criolla (80.2%), aunque en la literatura no se encuentra relación entre la raza y la predisposición a padecer de nódulos tiroideos. La presentación del nódulo en su mayoría eran único y de acuerdo a su ubicación anatómica demostró un mayor predisposición al lóbulo izquierdo 37 pacientes (43.0%), seguido a la ubicación bilateral 24 pacientes (27.9%). Aunque la ubicación en el istmo supone mayor probabilidad de malignidad. El 73.2% de los pacientes presentaron nódulos de 0.5 a 4cms, seguidos de pacientes con nódulos menores a 0.5cm (19.7%). El tamaño del nódulo tiroideo no es un predictor confiable de su comportamiento; una serie de 5,198 pacientes con nódulos tiroideos demostró que si sólo se realiza biopsia de los nódulos mayores de 10 mm no se diagnosticarían hasta 19% de los carcinomas. La incidencia de carcinoma en lesiones tiroideas no palpables es similar a la de lesiones palpables (4). El 87.2% de los pacientes presentan algún

Recibido: 7/3/2016
Aceptado: 10/6/2016

factor de riesgo. La exposición a la radiación incrementa el riesgo de que un nódulo sea maligno de 5 a 20%, independientemente de su tamaño o de la presencia de enfermedad multinodular. Asimismo, el contacto con radiación incrementa de 1.2 a 3.5% la presencia de enfermedad nodular tiroidea; los antecedentes familiares (60.4%) con presencia de historia familiar de carcinoma de tiroides (riesgo incrementa de 4 a 10 veces cuando son familiares de primer grado) o de neoplasia endocrina múltiple, poliposis familiar (5). El riesgo se hace aún mayor en las personas que fuman (50% de los pacientes), sobre todo en cantidades y tiempos prolongados. Las personas que ya tienen el diagnóstico de una enfermedad tiroidea y fuman pueden tener síntomas más intensos y difíciles de controlar que las personas que no fuman (5). El cuadro clínico más frecuente es el aumento de volumen en un 80.2% de los pacientes siendo un motivo de consulta común, la mayoría de los nódulos se presenta sin dolor, en esta serie el 9.3% de los pacientes refieren dolor, relacionado al tamaño del nódulo (6) y/o necrosis tumoral. El 70.93% de los pacientes a quien se les practicó la PAAF el resultado fue negativo para malignidad, el 6.98% de los resultados fue maligno y el 6.98% fue sospechoso para malignidad, la mayor limitante de la citología de tiroides es diferenciar entre los variados tipos de lesiones con patrón folicular, la mayoría de estos casos caen dentro de la categoría de lesiones indeterminada y son diagnosticados como lesión o neoplasia folicular (6,7). Cuando se comparó los resultados del PAAF con los resultados de la biopsia se pudo evidenciar que de los 6 pacientes con resultados de PAAF positivos para malignidad el 100% del diagnóstico definitivo por patología fue maligno, siendo el carcinoma diferenciado papilar y el carcinoma folicular el hallazgo más frecuente. El carcinoma papilar representa 75 % de los casos nuevos de cáncer tiroideo cada año en los Estados Unidos (16). En cuanto los resultados de PAAF con sospecha para

Recibido: 7/3/2016
Aceptado: 10/6/2016

malignidad 1 paciente (20%), tuvo diagnostico final de carcinoma folicular, mientras el 80% de los pacientes restante el diagnóstico fue adenoma folicular, esto en concordancia con estudio realizado por Pisani T, Bonodi y col en el 2002 (6). De los 21 pacientes con tratamiento quirúrgico, el diagnóstico más frecuente fue bocio en 6 pacientes (28.57%), el carcinoma papilar 4 pacientes (19.04%) y el adenoma folicular 4 pacientes (9.52%). Es importante destacar que en esta casuística las enfermedades benignas se distribuyeron como sigue: bocio (28.57 %), adenoma folicular (19.04%), tiroiditis (14.28 %) y quistes (4,5%); mientras que las malignas correspondieron a carcinomas diferenciados: papilar (19.04%) y folicular (9.52 %). Se presentó solo 1 caso de carcinoma medular que corresponde a un (4.76%). "Es importante el adecuado seguimiento de un nódulo de la glándula tiroides" (17). Se examinaron clínicamente a pacientes con nódulos tiroideos considerados benignos, tras 10-30 años y encontraron que la mayoría disminuyó con el tiempo, y 36 % desaparecieron; no obstante, de los nódulos que continuaban creciendo, en 26,3 % se comprobó malignidad. En un estudio más reciente que empleó además la PAAF, se analizaron nódulos de 9-11 años de evolución, en los cuales se halló que 99 % se mantenían en la categoría de benignos y la mayoría de ellos disminuyó de tamaño o desaparecieron, pero entre 21 y 23 % hubo crecimiento, con 4,5 % de malignidad.(17). Al relacionar los resultados citológicos con los histológicos la PAAF muestra sensibilidad de 100% con intervalo de confianza de 98-100%; especificidad de 100% con valor predictivo positivo de 99% para las PAAF con diagnóstico de benigno o maligno, pero cuando el resultado de la PAAF es indeterminado la sensibilidad disminuye a 63% y la especificidad 80%. Sin embargo, estos valores dependen en gran medida de la experiencia del cito-patólogo y la metodología utilizada. El ultrasonido tiroideo de alta resolución se

Recibido: 7/3/2016
Aceptado: 10/6/2016

ha convertido en el estudio representativo, el cual nos revela la ubicación, el tamaño del nódulo y nos muestra características que nos orientan a un diagnóstico de malignidad: la presencia de nódulo sólido (16.28%), heterogeneidad (52.32%), la presencia de capsula bien definida (69.76%), calcificaciones (3.48%) y la vascularización central (9.30%). A pesar de ser la PAAF un procedimiento fácil y rápido es un procedimiento operador dependiente. Un porcentaje elevado de PAAF insatisfactorio se debe a una mala técnica. Por tal motivo es necesario la comunicación y experiencia con el patólogo; En nuestra serie se observa un descenso de la cantidad de PAAF insatisfactorio a través del tiempo, al mejorar la curva de aprendizaje.

CONCLUSION

La CAAF ha demostrado ser un procedimiento útil, efectivo y confiable en la evaluación preoperatoria de la patología tiroidea, cuando esta es guiada por ultrasonido de alta resolución es el método diagnostico que con mayor certeza permite diferenciar nódulos benignos de malignos y de este modo seleccionar de manera más eficaz a los pacientes que deben ser intervenidos quirúrgicamente.

REFERENCIAS

1. Arrechedera, C. Oviedo, N. Linares, Y. Sanabria, E y Canozo, L. La punción con aguja fina método de estudio diagnóstico en nódulos de la glándula tiroides. Rev. venez. oncol., Caracas, Vol. 21, No. 2, jun. 2009. Disponible en <http://www.scielo.org.ve/scielo.php?

2. Pujadas, Z. Ayala, L. León-Ponte, O. Belloso, R. Angarita, Citología tiroidea: métodos

Recibido: 7/3/2016
Aceptado: 10/6/2016

complementarios. Rev. Venez. Cir.Caracas, Vol. 60 - N° 4 – 2007

3. Vallejo, M. Triana, G. Romero, J .García, A y Santamaría, A. Aspiración con aguja fina y biopsia con aguja TRUCUT simultáneas para el diagnóstico de nódulos tiroideos: concordancia y rendimiento diagnóstico. Rev Colomb Radiol. 2009; Vol. 20. No .1 pp: 2557-63

4. Cesur M, Corapcioglu D, Bulut S, Gursoy A, Yilmaz AE, Erdogan N et al. Comparison of palpation-guided fine-needle aspiration biopsy to ultrasoud-guided fine-needle aspiration biopsy in the evaluation of thyroid nodules. Thyroid. 2006 Jun; Vol. 16. No. 6.pp:555-61.

5. Izquierdo R, Arekat MR, Knudson PE, Kartun KF, Khurana K, Kort K et al. Comparison of palpation-guided versus ultrasoun-guided fineneedle aspiration biopsies of thyroid nodules in an outpatient endocrinology practice. Endocr Pract. 2006 Nov-Dec; Vol.12. No6 pp:609-14.

6. Spitale LS, Irizar ML, Piccinni DJ. Sensibilidad y especificidad de la punción aspiración con aguja fina de tiroides (PAAFT). Congreso Virtual Hispano Americano de Anatomía Patológica. Available from: http://conganat.uninet.edu/IVCVHAP/COMUNICACION-E/008/.

7. Hagag P, Strauss S, Weiss M. Role of ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy in evaluation of nonpalpable thyroid

Recibido: 7/3/2016
Aceptado: 10/6/2016

nodules. Thyroid. 1998 Nov; Vol. 8. No 11. pp: 989-95.

8. Young, JK. Gail Lumapas, Ch y Mirasol, R Sonographically Guided Fine-Needle Aspiration Biopsy of Thyroid Nodules: Correlation Between Cytologic and Histopathologic Findings. Philippine Journal of Internal Medicine. 2011 Jan - Mar. Vol. 49 No 1.

9. Borget, I. Vielh, Ph. Leboulleux, S. Allyn, M. Lacobelli, S. Schlumberger,M y Pouvourville, G .Assessment of the Cost of Fine-Needle Aspiration Cytology as a Diagnostic Tool in Patients With Thyroid Nodules. Am J Clin Pathol 2008; Vol.129 pp:763-771

10. Serbulo, D.Cruz, L. Ayala, F y Santos, M. Caracterización ultrasonográfica de los nodulos tiroideos como valor predictivo para la realización de PAAF. Anales de Radiología Mexico 2008. Vol.2 pp: 79-84.

11. Moyano, L. Carreño, L. Niedman, J. Pineda, P. Corco, C y Novoa,S. Correlación del diagnóstico cito-histológico en nódulos tiroídeos año 2005. Indicador de calidad.Revista Hospital Clínico Universidad de Chile 2007; Vol. 18 pp: 149 – 54.

12. Sandrone, S. Bürgesser, M. Calafat, P y Diller, A. Punción-aspiración con aguja fina tiroidea y su correlación diagnóstica con las piezas quirúrgicas. Siete años de experiencia en Córdoba,

Recibido: 7/3/2016
Aceptado: 10/6/2016

Argentina. Rev Esp Patol 2008; Vol. 41, No 3 pp: 195-202.

13. Ibarra, A. Wash, A. Matamala, P y O´Brian, A. Diagnóstico citológico en patología tiroidea: estudio bajo ultrasonido con asistencia del citopatólogo. Rev. Med. Clin. Condes 2011; vol. 22. No 4 pp: 508-511

14. Namou, K. Lavertu, P. Evaluation of a Thyroid Nodule. Otolaryngol Clin N Am. 36(2003):17-33.

15. Monteros Alvi, M. Marcadores de Riesgo de Neoplasia Folicular en Nódulos Tiroideos. MEDICINA 2009. 69; 497-501. Buenos Aires.

16. Pedroza Ballesteros, A. Manejo del Nódulo tiroideo. Rev Colomb Cir 2008. 23(2):100-111.

17. Rodríguez García, R. Diagnóstico y tratamiento de Nódulos de la Glándula Tiroides. MEDISAN 2006. 10(1).

Recibido: 7/3/2016
Aceptado: 10/6/2016

ACTA BIOCLINICA Volumen 6, N° 12, Julio/Diciembre 2016

Revisión Depósito Legal: PPI201102ME3815

Bustillos y Col ISSN: 2244-8136

ALTERACIONES TEMPOROMANDIBULARES. REVISIÓN DE LA LITERATURA.

Lorena Bustillos[1], Ania Manoocheri[1], Marinela Serrano[1], Sandra Zabala[1].

1. **Clínica Integral del Adulto III. Facultad de Odontología. Universidad de Los Andes. Mérida, Venezuela.**

Correspondencia: Av. 3 entre calles 22 y 23 edificio adjunto al Rectorado Facultad de Odontología Universidad de Los Andes Mérida Venezuela.
Email: bustillos22@hotmail.com

RESUMEN

Los trastornos temporomandibulares (TTM) abarcan una serie de problemas clínicos que comprometen la articulación temporomandibular (ATM), los músculos masticatorios o ambos. Están caracterizados por un conjunto de signos y síntomas, entre los cuales el más relevante es el dolor agudo o crónico. El objetivo de esta investigación es sintetizar la información relacionada al dolor orofacial producido por la presencia de trastornos temporomandibulares, que muchas veces pasan desapercibidos por falta de un examen clínico completo y minucioso que incluya el estudio de la ATMlo cual conduce a trastornos

Recibido: 16/02/2016

Aprobado: 19/04/2016

en las relaciones laborales y sociales, trayendo como consecuencia una disminución en la calidad de vida. En relación a la etiología de los TTM, la literatura hace referencia a su etiología multifactorial, donde se menciona el papel que desempeñan los factores bio psicosociales en el desarrollo y mantenimiento de los signos y síntomas presentes, así como factores predisponentes, como el estrés, ansiedad, artritis degenerativa y hábitos parafuncionales, sobre los cuales actúan factores iniciadores y perpetuadores. En relación al tratamiento la evidencia refleja que debe estar encaminado en primera instancia al alivio del dolor, pudiendo aplicarse terapias multimodales que implican preservación y mantenimiento de la función de la ATM. Los TTM para poder ser tratados con éxito, debido a su etiología, requieren de una atención multidisciplinaria: psicólogos, neurólogos, ortodoncistas, protesistas, cirujanos maxilofaciales, entre otros especialistas.

PALABRAS CLAVE: Dolor orofacial, Trastornos temporomandibulares, Articulación temporomandibular.

ALTERATIONS TEMPOROMANDIBULAR. LITERATURE REVIEW.

ABSTRACT

Temporomandibular disorders (TMD) cover a range of clinical problems that compromise the temporomandibular joint, masticatory muscles or both. They are characterized by a set

Recibido: 16/02/2016

Aprobado: 19/04/2016

of signs and symptoms, among which the most relevant is the acute or chronic pain. The objective of this research is to synthesize information related to orofacial pain caused by the presence of temporomandibular disorders, which often go unnoticed for lack of a complete and detail clinical examination that includes the study of ATM leading to disorders in relations labor and social, consequently resulting in a decrease in quality of life. Regarding the etiology of TMD, the literature refers to its multifactorial etiology, where it mentions the role of bio psychosocial factors in the development and maintenance of signs and symptoms present as well as predisposing factors, such as stress, anxiety, degenerative arthritis and parafunctional habits, on which initiating and perpetuating factors act. Regarding the treatment, evidencereflects that it should be aimed in the first instance to painrelief, being possible to apply multimodal therapies implyingpreservation and maintenance of the role of ATM. The TMD to be successfully treated due to its etiology, require multidisciplinary care involving psychologists, neurologists, orthodontists, prosthodontists, oral surgeons and other specialists.
KEYWORDS: Orofacial pain, Temporomandibular disorders, Temporomandibular joint.

INTRODUCCION

El aparato estomatognático es el conjunto funcional del organismo formado por la cavidad bucal propiamente dicha, dientes, músculos, ligamentos, huesos y las articulaciones temporomandibulares (1). La articulación temporomandibular (ATM) está formada por un conjunto de estructuras anatómicas que establecen una

Recibido: 16/02/2016

Aprobado: 19/04/2016

relación entre la base del cráneo y la mandíbula. Es considerada como la única articulación móvil del macizo facial y se clasifica como una articulación diartrodia, bicondílea y biaxial. Está constituida por superficies articulares (cóndilo mandibular y cóndilo articular del hueso temporal), menisco o disco articular, membrana sinovial, medios de unión como ligamentos, cápsula articular y los músculos periarticulares (1,2,3). Los trastornos temporomandibulares (TTM) son un término que abarca una serie de problemas clínicos que comprometen la ATM, los músculos masticatorios o ambos. Están caracterizados por un conjunto de signos y síntomas, entre ellos el más relevante es el dolor agudo o crónico, en la zona preauricular el cual es agravado con la masticación u otros movimientos mandibulares, lo cual conduce a trastornos en las relaciones laborales y sociales trayendo como consecuencia una disminución en la calidad de vida (4,5). Los factores psicológicos como por ejemplo la ansiedad y la depresión, pueden desempeñar un significativo papel en el desarrollo y mantenimiento de los TTM. En este sentido, los factores bio-psicosociales han sido relacionados con la aparición de los síntomas de los TTM, como origen de tensión muscular masticatoria y dolor orofacial crónico (6). En este mismo sentido los TTM han sido identificados como una de las causas principales de dolor orofacial, los desórdenes temporo mandibulares pasan desapercibidos con frecuencia por la falta de un examen clínico completo y minucioso que incluya el estudio de la ATM (7). Algunos autores como Peñón y

Recibido: 16/02/2016

Aprobado: 19/04/2016

cols en 2011 (7), sostienen que la patogenia del dolor es en parte un reflejo de la capacidad de las neuronas del sistema nervioso central para sufrir alteraciones dinámicas en las propiedades de respuesta y que las fibras nociceptivas pueden disparar esta plasticidad funcional. El dolor crónico trae como consecuencia una reducción en el umbral de las vías aferentes cutáneas y una expansión en la extensión de la recepción periférica. La estimulación periférica repetida de fibras aferentes primarias de pequeño calibre (receptoras del dolor) produce un aumento progresivo en la descarga del potencial de acción e igualmente un aumento prolongado en la excitabilidad de las neuronas de la médula y del tronco encefálico posterior al estímulo doloroso crónico y profundo. Los trastornos de la ATM afectan con mayor frecuencia al sexo femenino, en una relación de 4:1 y de 2:1, según varios autores (8,9,10). Este dato es muy interesante, porque los estudios precisan que las mujeres de edades comprendidas entre los 25 y los 35 años presentan disfunción craneomandibular con más asiduidad. Al parecer, la condición estrogénica de las mujeres hace que este grupo de población sea uno de los más afectados, aunque deben darse otros factores de oclusión y parafunción mandibular. Existe consenso en la literatura especializada de que los niños apenas presentan patología de esta articulación y refiere un aumento progresivo del número de enfermos con disfunción articular con el aumento de la edad, lo cual evidencia una asociación entre la prevalencia de esta enfermedad y el incremento de la misma (7,11). Datos

Recibido: 16/02/2016

Aprobado: 19/04/2016

epidemiológicos indican que un 3-4 % de la población general sufre algún TTM que precisa de tratamiento médico u odontológico, pero la prevalencia de síntomas y signos es mucho mayor (50-70 %) durante algún período de la vida (12). La literatura reporta que en pacientes portadores de dentaduras totales suelen producirse trastornos funcionales del sistema masticatorio, sin embargo es posible que las dificultades de estas personas hayan comenzado con anterioridad a la pérdida de los dientes. Así mismo hay indicios de que la falta de uniformidad en la calidad de las prótesis es un factor importante en el desarrollo de signos y síntomas de TTM, los cuales se reducen de forma significativa después de la inserción de una nueva prótesis (13). En este mismo contexto, se ha señalado que los portadores de dentaduras sufren de enfermedad articular degenerativa (EAD) con mayor frecuencia que las personas que mantienen sus dientes naturales, pero los autores plantean que esto puede tener mayor relación con la edad que con el estado de su dentición, proponiendo la hipótesis de que la EAD es un proceso y no una entidad patológica. Dicho proceso implica cambios articulares que pueden causar desequilibrio en la adaptación y degeneración debida a alteraciones en las demandas funcionales o en la capacidad fisiológica de las articulaciones (13). En relación a lo anteriormente planteado, está bien fundamentado el hecho de que las enfermedades degenerativas afectan a las articulaciones temporomandibulares, no obstante es importante considerar que con frecuencia estos trastornos degenerativos aparecen en la edad adulta, siendo los

Recibido: 16/02/2016

Aprobado: 19/04/2016

portadores de dentaduras completas en su mayoría pacientes geriátricos.

ETIOLOGÍA

En relación a la etiología de los TTM, son de naturaleza multifactorial, habiéndose postulado diferentes factores predisponentes, como el estrés, ansiedad, artritis degenerativa y hábitos parafuncionales, sobre los cuales actúan factores iniciadores y perpetuadores, que son capaces de producir el desplazamiento del disco y la incoordinación del mismo, como son: sobrecarga funcional, maloclusión, traumatismos agudos, laxitud articular, aumento de la fricción articular, osteoartrosis, entre otros (7). Dentro de las causas odontológicas, muchos investigadores han reportado que los factores que ocasionan los trastornos de la ATM se asocian con la hiperactividad muscular o bruxismo, migraciones dentarias que sobrepasan la capacidad de adaptación del individuo y la perdida de dientes que conduce a la disminución de la dimensión vertical (5, 14). Numerosos autores afirman que la eficacia masticatoria disminuida debida a pérdida o a la falta parcial de dientes, puede ocasionar dolor y disfunción de la ATM y producir cambios degenerativos en las articulaciones, sin embargo algunas investigaciones donde estudian estos cambios estructurales se han basado en estudios de autopsias y por lo tanto son resultados especulativos donde pueden atribuirse las causas tanto a la pérdida dental como a la edad (3,14,15). Así mismo, la literatura reporta que la presencia de trauma oclusal y diversos traumatismos por maniobras quirúrgicas

Recibido: 16/02/2016

Aprobado: 19/04/2016

prolongadas, tratamientos de ortodoncia incompletos y rehabilitación protésica no funcional, pueden producir alteraciones a nivel de las articulaciones, pudiendo desarrollar lo que se conoce como Síndrome Disfunción Temporo Mandibular (SDTM) (4). Sin embargo, también pueden involucrarse distintos factores causantes de TTM, dependiendo de su etiología, tales como Infecciones por proximidad; como otitis, parotiditis o mastoiditis. También se describen alteraciones temporomadibulares como consecuencia de enfermedades psiquiátricas, tensión emocional o neurosis, los cuales incluyen factores individuales e interpersonales y situaciones variables que alteran la capacidad adaptativa del individuo (4,16). Por su parte Sardiña M y col (17) reportan que los factores de riesgo más relevantes en pacientes con disfunción temporomandibular fueron la masticación unilateral, las interferencias oclusales y la pérdida de dientes. Se llegó a la conclusión de que las alteraciones de la oclusión dentaria son factores de riesgo que inciden en la aparición de disfunción temporomandibular, por lo tanto es de esperar que aquellos pacientes que han perdido todos sus órganos dentales presenten alteraciones articulares, que pueden cursar con dolor y sensibilidad a la palpación De forma general, se acepta la idea de que el origen de los trastornos temporomandibulares es multifactorial y se destacan como las principales causas, las interferencias o desarreglos oclusales, parafunciones e incompatibilidades estructurales de la ATM, y aunado a todo esto, un factor psicológico-social desencadenante o agravante: el estrés (7).

Recibido: 16/02/2016

Aprobado: 19/04/2016

SIGNOS Y SÍNTOMAS

Los TTM han sido ampliamente estudiados, donde autores como Peñon (7) indican que el síndrome de disfunción temporomandibular se considera una entidad muy frecuente, reportando que el 75% de la población ha tenido algún signo a lo largo de su vida, y 33% algún síntoma. Dentro de los TTM el principal síntoma encontrado es la presencia de dolor en el área preauricular de la ATM o en la mandíbula, así como sensibilidad de los músculos de la masticación. Dicho dolor facial puede ser localizado o difuso, espontáneo o provocado a la palpación, irradiado como dolores de cabeza, de cuello y de hombros (18).

Dentro de los signos, se presentan sonidos que se originan en la articulación con los movimientos mandibulares; los ruidos articulares son muy frecuentes en los pacientes con trastornos de la ATM y sus causas pueden ser artrósicas, variaciones anatómicas, incoordinaciones musculares y es más común el desplazamiento anormal del disco, todo lo cual ha sido confirmado por técnicas imagenológicas de punta (6). Así mismo es común observar la desviación en los rangos de movimiento y la limitación de la apertura mandibular, la cual es definida en un adulto como una apertura menor de 40mm así como la limitación de los movimientos en las excursiones mandibulares. En este mismo contexto, el 70% de las artralgias son reportadas como otalgias, la literatura también describe síntomas tales como vértigos, tinnitus, sordera, y parestesias. Kruger citado por Barnet y cols (9) plantea que la otalgia es el síntoma más frecuente dentro del

Recibido: 16/02/2016

Aprobado: 19/04/2016

síndrome dolor disfunción. Mientras que Paparella (19) por su parte plantea que el 50 % de las otalgias provienen de otros sitios relacionados con el oído, pero no de éste propiamente. En cuanto al resto de los síntomas *Gelb* citado por Barnet y cols (9), observó además del síntoma antes mencionado, el acúfeno y la hipoacusia en las cuales encontró porcentajes de 46 y de 10 %, respectivamente en la población estudiada.

TRATAMIENTO

Los tratamientos que se han recomendado para los TTM varían enormemente dentro de un amplio espectro de posibilidades, estos se orientan principalmente hacia la eliminación o modificación de los factores etiológicos responsables del trastorno. Para elegir un tratamiento adecuado, se debe disponer de evidencias científicas que garanticen su aplicación (5). Los TTM para poder ser tratados con éxito, debido a esta etiología multifactorial, requieren de una atención multidisciplinaria, que requiere de la atención de psicólogos, neurólogos, ortodoncistas, protesistas, cirujanos maxilofaciales, entre otros especialistas (20). Dentro del tratamiento de los TTMs Cabrera y cols, proponen principios terapéuticos multimodales que implican preservación y mantenimiento de la función de la ATM, entre ellos la acupuntura y la placa neuromiorrelajante (PN). Ambas terapias muestran resultados exitosos parecidos. Sin embargo, muy poco se ha investigado a través de un método científico que demuestre su eficacia. En un mismo paciente pueden aplicarse varias terapias. En ocasiones

Recibido: 16/02/2016

Aprobado: 19/04/2016

con una sola terapia es suficiente, pero generalmente va acompañada por más de una modalidad de tratamiento. En la mayoría de los casos, los primeros esfuerzos están encaminados al alivio del dolor y el restablecimiento de la afección. Se debe trabajar sobre la base de la rehabilitación, es decir, restaurar la función normal de los músculos masticatorios y de la ATM, y lograr una correcta relación entre la oclusión y articulación, además del control de hábitos parafuncionales (20). En la primera fase del tratamiento para los TTM se prescribe comenzar con una dieta blanda y el uso de antiinflamatorios suaves, utilizar compresas húmedas calientes, así como la desoclusión voluntaria de los dientes haciendo uso de férulas oclusales (18) En líneas generales García y cols (20), sugieren realizar un esquema del tratamiento de los TTM por fases. Existe una correspondencia entre las fases y las diferentes opciones terapéuticas, como vemos a continuación: 1ra. fase: alivio del dolor -- terapia de soporte. 2da. fase: reposicionamiento condilar -- terapia oclusal reversible. 3ra. fase: reposicionamiento oclusal -- terapia oclusal irreversible.

CONCLUSION

El correcto diagnóstico de los TTM nos permite realizar un adecuado plan de tratamiento, conociendo a fondo la semiología de la patología podremos realizar las terapéuticas correspondientes evitando confundirlas con otras entidades., cuya sintomatología es similar a la representada en este estudio.

Recibido: 16/02/2016

Aprobado: 19/04/2016

REFERENCIAS

1. Grau I, Fernández K, González G, Osorio M. Algunas consideraciones sobre los trastornos temporomandibulares. Rev Cubana Estomatol [revista en la Internet]. 2005 Dic [citado 2014 Oct 13] ; 42(3): . Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75072005000300005&lng=es.

2. Latarjet M. y Ruíz Liard A. Anatomía Humana. Editorial Médica Panamericana. Barcelona (1993)

3. Vasconcellos H.; Sousa, A y Cavalcante H. Clasificación de la articulación témporomandibular. Aspectos anátomofuncionales. Int. J. Odontostomat., 1(1):25-28, 2007. Disponible en: http://www.ijodontostomat.com/pdf.1(1)/clasifictemporomandibular.pdf

4. Greene CS, Mohl ND, McNeill C, Clark GT y Truelove EL. Temporomandibular disorders and science: A response to thecritics. J ProsthetDent 1998; 80:214-215

5. Okeson J. Tratamiento de oclusión y afecciones temporomandibulares. 2008. 6ta ed. Barcelon: Editorial Elsevier

6. Algozaín Acosta Yudit, Viñas García Mileydis, Capote Leyva Eliseo, Rodríguez Llanes Ricardo. Comportamiento clínico del síndrome dolor disfunción del aparato temporomandibular en una consulta de urgencias estomatológicas. Rev Cubana

Recibido: 16/02/2016

Aprobado: 19/04/2016

Estomatol [revista en la Internet]. 2009 Jun [citado 2014 Oct 15] ; 46(2): . Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75072009000200004&lng=es

7. Peñón Vivas Pedro Ángel, Grau León Ileana B, Sarracent Pérez Humberto. Síndrome de disfunción temporomandibular y factores asociados. Hospital Miguel Enríquez 2009-2010. Revhabanciencméd [revista en la Internet]. 2011 Dic [citado 2014 Oct 22] ; 10(4): 448-457. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1729-519X2011000400006&lng=es.

8. Aguilar M. Trastornos de la articulación temporomandibular. México; 2003. Disponible en: http://www.ciof.com.ar/articulo-central.htm

9. Barnet R, Domínguez L,Muguercia A, Reimondo *R.* Frecuencia y sintomatología de las disfunciones temporomandibulares. Rev Cubana Ortod 1998;13(1):7-12. Disponible en: http://www.bvs.sld.cu/revistas/ord/vol13_1_98/ord02198.htm

10. Carlsson GE, DorukasBC. Dent and thehealth of the mas-ticatorysystem. J CraneomandibularPract 1982;2(3):142-7

11. Fletcher MC, PiecuchJF, Lieblich SE. Anatomy and Pathophysiology of the

Recibido: 16/02/2016

Aprobado: 19/04/2016

Temporomandibular Joint. En: Miloro M. Peterson'sPrinciples of Oral and MaxillofacialSurgery. Londres: BCDeckerInc; 2004; 47: 932-47.

12. Cabrera Y; Hidalgo S; Díaz S; Cardoso I. Eficacia de la acupuntura en el síndrome de dolor y disfunción del aparato temporomandibular . Clínica Estomatológica Docente "La Vigía". Camagüey. Archivo Médico de Camagüey 2006; 10 (5) ISSN 1025-0255. Disponible en: http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=211117629009

13. Zarb G, Bolender C, Hickey J, Carlson G. Prostodoncia total de boucher. 10ma. Edic. Interamericana mcgraw-hill. 1994.

14. McNeil C. Fundamentos científicos y aplicaciones prácticas de la oclusión. 2005. Barcelona: editorial Quintessence.

15. Burgos A. Articulacion temporomandibular: revision de algunos componentes. 2006. Acta odontológica. 44(1). Disponible en: http://www.actaodontologica.com/ediciones/2006/1/articulacion_temporomandibular.asp

16. Temporomandibular disorders. Guidelinesforclassification, Assessment and Management (1993)

17. Sardiña Valdés Maribel, Casas Acosta Jorge. Anomalías de la oclusión dentaria asociadas a la disfunción temporomandibular. Rev. Med. Electrón.

Recibido: 16/02/2016

Aprobado: 19/04/2016

[revista en la Internet]. 2010 Jun [citado 2014 Oct 22] ; 32(3): . Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1684-18242010000300006&lng=es.

18. Terán A.Terapia Oclusal conservadora. Universidad de los Andes, Consejo de publicaciones. 1995. Mérida

19. Paparella MM, Shumrick DA. Otorrinolaringología. 2 ed. La Habana:1982:196-238

20. Garcia I, Jimenez Z, de los Santos L, Sáez R. Actualización terapéutica de los trastornos temporomandibulares. 2007. Instituto Superior de Ciencias Médicas de La Habana. Facultad de Estomatología. Departamento de Prótesis.

Recibido: 16/02/2016

Aprobado: 19/04/2016

ACTA BIOCLINICA Volumen 6, N° 12, Julio/Diciembre 2016

Revisión Depósito Legal: PPI201102ME3815

David y Col ISSN: 2244-8136

DIMORFISMO SEXUAL EN MANDÍBULAS HUMANAS

REVISIÓN DE LA LITERATURA

Carla David [1, 3,4], Yimaira Gamboa [2,3], Nancy Díaz [1, 4]

1. **Cátedra de Anatomía Humana, Facultad de Odontología-Universidad de Los Andes.**
2. **Cátedra de Endodoncia, Facultad de Odontología-Universidad de Los Andes.**
3. **Estudiante Maestría Etnología. Museo arqueológico Pedro Rincón Gutiérrez**
4. **Grupo de Investigaciones Biopatologicas (GIFBO/LIBCEM). Facultad de Odontología-Universidad de Los Andes**

Correspondencia: Calle 24 entre Av.2 y 3. Edificio adjunto al rectorado, PB. Facultad de Odontología de la Universidad de Los Andes, Mérida Venezuela

Email: garla85@hotmail.com, cldp58@gmail.com

Recibido 25/2/2016

Aceptado: 13/05/2016

RESUMEN

Al encontrar hallazgos de restos óseos los elementos claves para comenzar un estudio bioantropologico son: la estimación del sexo y la data de la muerte de los restos recuperados. Simultáneamente, se debe tomar en cuenta que las poblaciones varían según sus orígenes filogenéticos, evolutivos, sexuales, edad y por los caracteres de cada individuo. El sexo en las especies, varía según sus orígenes filogenéticos en tamaño y forma, esta variación se conoce como dimorfismo sexual. La estimación exacta del sexo, al hallarse esqueletos completos se basa en los caracteres morfológicos de la pelvis pero no siempre está presente, por ello se necesitan métodos fundados en otras estructuras óseas. La mandíbula representa el hueso facial más resistente, y a pesar del tiempo debido a sus características físicas conserva su morfología, evidenciando dimorfismo sexual. Por tanto, el objetivo de esta actualización es describir los métodos de determinación de dimorfismo sexual en restos óseos de mandíbulas humanas. Narrando el empleo de múltiples estudios métricos y no métricos para determinar variantes sexuales. Algunos métodos presentan ventajas y desventajas en cuanto a su uso. El método morfológico se fundamenta en las diferencias morfológicas que surgen ligadas genéticamente al sexo y los métodos métricos consisten en la medición métrica de determinadas dimensiones sobre diversas estructuras mandibulares, diseñadas de acuerdo al sexo, pero están estandarizadas por población. Por ultimo, la aplicación de estos parámetros métricos junto con características morfológicas podría ser una herramienta útil para discriminar sexo en la mandíbula, de utilidad en la odontología forense.

Recibido 25/2/2016

Aceptado: 13/05/2016

Palabras claves: dimorfismo sexual, mandíbulas, morfología

SEXUAL DIMORPHISM OF THE HUMAN MANDIBLE

LITERATURE REVIEW

ABSTRACT

When skeletal remains are found, there are some key elements to start a bio-anthropological study, they are: sex estimate and date of death of the remains. Simultaneously, it must take into account that populations vary according to their phylogenetic and evolutionary origins, sex, age and character of each individual. Sex in species varies according to its phylogenetic origins in size and shape, this variation is called sexual dimorphism. The precise estimation of sex, when complete skeletons are found, is based on morphological characteristics of pelvis, but this is not always present, that is why, methods based on other osseous structures are needed. Mandible is the strongest facial bone, despite of time, due to their physical characteristics, retains its morphology, showing sexual dimorphism. Therefore, the objective of this update is to describe methods of determining sexual dimorphism in skeletal remains of human mandibles. Narrating the use of multiple metric and non-metric studies to determine sex variants. Some methods have advantages and disadvantages in terms of use. Morphological method is based on morphological

Recibido 25/2/2016

Aceptado: 13/05/2016

differences that arise genetically linked to sex and metric methods consist of the metric measurement of certain dimensions on a variety of mandibular structures designed according to sex, but that are standardized for each population. Finally, the application of these metric parameters along with morphological characteristics could be an useful tool for forensic dentistry to discriminate sex in the mandible

Key words: sexual dimorphism, mandibles, morphology

INTRODUCCIÓN

La Bioantropologia constituye una subdisciplina en la antropología que abarca estudios referidos del ser humano. Los dos elementos claves para comenzar un estudio bioantropologico son: la estimación del sexo, y la data de la muerte de los restos óseos recuperados. Estos estudios se relacionan íntimamente con la identificación en el campo forense, permitiendo obtener datos que podrían ayudar a la identificación del individuo.

Por otra parte, los hallazgos o datos a estudiar pueden desaparecer con el tiempo debido a la antigüedad y condiciones ambientales, esta característica dificulta el avance en las labores posteriores de interpretación y reconstrucción paleodemográfica, y el tiempo en que se espera la entrega de datos más profundos derivados del análisis antropofísico. (1, 2,15). Simultáneamente se debe tomar en cuenta, que las poblaciones varían según sus orígenes filogenéticos, evolutivos,

Recibido 25/2/2016

Aceptado: 13/05/2016

sexuales y ontogénicamente por su edad, además por los caracteres de cada individuo, según su propia historia de vida. Al estudiar la variación de una población se consideran varios niveles o escalas de análisis, de lo particular a lo general, desde lo individual, intragrupal hasta lo intergrupal. En el ámbito individual se debe establecer la cuarteta básica de identificación, como sexo, edad, filiación poblacional y estatura, además de rasgos individualizantes (lateralidad, grado de robustez, traumas y otros). En la escala intragrupal se separan ambos sexos pues su tamaño y morfología son diferentes, y la caracterización del grupo se efectúa según su sexo (2, 6.16, 27). El sexo en las especies, varía según sus orígenes filogenéticos en tamaño y forma, lo que se conoce como dimorfismo sexual; existen especies más dimórficos que otras y se relaciona con el tipo de estructura social y el nivel de conflictividad. Para los abordajes basados en el tamaño antes que en la forma, no se cuentan entre los mejores recursos técnicos para estimar el sexo. Según diversos autores, los métodos que consideran técnicamente el tamaño pueden ser extremadamente específicos para cada población. El inconveniente se presenta, debido a que las funciones discriminantes se establecen para poblaciones de un área o país determinado y su extrapolación a otro lugar puede llevar a resultados no válidos (3). Por el contrario, la evaluación de las diferencias morfológicas basadas en patrones de diferenciación sexual durante el desarrollo ontogenetico, tendría un mayor potencial discriminatorio, ya que las diferencias en forma reflejarían factores inherentes a cada sexo, antes que factores funcionales y ambientales con

Recibido 25/2/2016

Aceptado: 13/05/2016

alta variación. Por ello, solo cabe la posibilidad de intentar conseguir un equilibrio y una verdadera interdisciplinariedad entre los estudios arqueológicos, bioantropologicos y forenses. (1,17). Es por lo que, para la estimación exacta del parámetro sexo se basa en el estudio de los restos óseos, esto es posible con mayor fidelidad, cuando existe el conocimiento sobre la arquitectura y tamaño del tejido óseo a estudiar. Si se presenta, el esqueleto completo la determinación del parámetro es más fiable. Basados principalmente en los caracteres morfológicos de la pelvis, utilizada tanto en estudios cualitativos como en estudios cuantitativos los huesos coxales de sexo desconocido, estableciendo el índice de sexo en restos óseos antiguo, con resultados óptimos (5, 6,28). No obstante, la pelvis no siempre está presente en los hallazgos óseos a estudiar por ello se necesitan métodos fundados en otras piezas óseas (4, 19,28). Igualmente, el sexo requiere apoyarse en datos paralelos, por lo que se han elaborado métodos de determinación con otras piezas esqueléticas como el cráneo o esqueleto poscraneal, la mandíbula y piezas dentarias (5,13). La mandíbula representa el hueso facial más resistente y que conserva mejor que otros su morfología (29). Adicionalmente sus características morfológicas muestran cambios con referencia a la edad, sexo y variables étnicas. Por lo tanto el objetivo de esta actualización es describir los principales métodos de determinación de dimorfismo sexual en restos óseos de mandíbulas humanas.

1. Determinación de sexo por medio de restos óseos

Recibido 25/2/2016

Aceptado: 13/05/2016

Una estructura que permite la determinación del sexo en restos antiguos es el tejido óseo, debido a que en un adulto, las diferencias morfológicas resultan por la influencia de hormonas como el estrógeno o la testosterona, afectando a los huesos durante la pubertad hasta la adultez (3, 6,26). Estas hormonas controlan el desarrollo y crecimiento de los huesos; originando diferencias entre los sexos como resultado de las distintas velocidades y fuerzas del desarrollo óseo. Las mujeres terminan su desarrollo más temprano que los varones, quienes modifican su apariencia en forma drástica en la pubertad. No es hasta la pubertad cuando ese dimorfismo sexual comienza a marcarse y los métodos para conocer el sexo se hacen más seguros y fiables. Por lo tanto, en individuos inmaduros el diagnóstico es mucho más complicado que en adultos, e incluso, en algunos casos prácticamente imposible. Esta limitación se debe a que en los restos inmaduros los caracteres dimórficos asociados al sexo aún no se han desarrollado completamente (6,26).

Por esta razón, las diferencias biomorfológicas entre los sexos, se manifiestan más evidentemente en esqueletos adultos. También se observa influencias socio-ecológicas (por ejemplo nutrición / alimentación, clima, patologías entre otros.) que influyen el desarrollo y por eso el aspecto de los huesos. Igualmente, la forma del hueso es una consecuencia lógica de su función; los huesos son adaptados según sus necesidades biomecánicas específicas. La musculatura forma el hueso y con una inserción muscular más fuerte el grosor cortical crece proporcionalmente (5, 6,26)

A causa de la variabilidad cronológica y geográfica entre y dentro las poblaciones,

Recibido 25/2/2016

Aceptado: 13/05/2016

la determinación del sexo osteológico no es tan fácil como parece. Siempre existe un rango de congruencia o traslape de las características analizadas dentro de su variabilidad biológica. Además es bien conocido, que se puede observar a mujeres con expresiones de características que parecen más masculinas y varones que parecen femeninos. La probabilidad de una clasificación correcta es a 50%, entonces se determina en cada segundo caso el sexo sencillo, sin la necesidad de aplicar ningún método específico (5).

2. Métodos para la determinación del sexo.

La necesidad de conocer cuestiones relativas a las condiciones de vida, estados de salud y nutrición de las poblaciones antiguas y contemporaneas, conlleva a la identificación de rasgos sexuales y etarios en los distintos hallazgos óseos. Asimismo, esto permite una división de la población basándose en el sexo separando a la población en dos grupos homogéneos entre sí, lo que da lugar a una variabilidad total menor de la población (7).

Cuando se dispone de un esqueleto completo y bien preservado, la determinación sexual alcanza un altísimo grado de fiabilidad. Si se observa la morfología de la pelvis región anatómica más diferenciada, la anchura de la cintura escapular, el tórax y algunos rasgos craneales, incluyendo la mandíbula, se obtienen resultados con mayor fidelidad (6). El cráneo, es uno de los conjuntos óseos que presenta más dimorfismo sexual presenta, característica compartida por la mandíbula, (6, 8,9)

Recibido 25/2/2016

Aceptado: 13/05/2016

La mandíbula representa el hueso más resistente del macizo cráneo facial, conserva mejor que otros su morfología y conforma un hueso móvil que puede resistir por su constitución mejor cambios a lo largo del tiempo (29). De Igual forma, sus características morfológicas muestran cambios con referencia a la edad, sexo y variables étnicas, de utilidad en los estudios antropológicos.

Mandíbula Humana

Los maxilares y la cavidad oral han tenido un impacto importante en la comprensión del desarrollo del linaje y evolución de los vertebrados, incluyendo al hombre. La mandíbula humana representa el primer hueso craneal en osificarse y el segundo de todo el organismo, siendo la clavícula el primero. La rama mandibular se forma por una extensión de la osificación desde el cuerpo, hacia atrás y debajo del agujero dentario inferior. La osificación del cuerpo avanza hacia atrás y se detiene en la zona que luego se va a convertir en la língula mandibular (10,26). Anatómicamente, es un hueso impar, situado en la parte inferior y posterior de la cara y parece abrazar al maxilar. Conforma el único hueso móvil de la cabeza otorgada por la articulación temporomandibular, aloja a las piezas dentarias inferiores y junto con el hueso hioides forma el esqueleto del piso de la cavidad bucal. Tiene forma de herradura horizontal abierta hacia atrás, de cuyos extremos libres se elevan dos amplias prolongaciones, las ramas mandibulares (Fig. 1) (18,21).

Recibido 25/2/2016

Aceptado: 13/05/2016

Fig. 1. Mandíbulas humanas. Conservación y características físicas de Mandíbulas humanas

CONSTITUCIÓN ANATÓMICA DE LA MANDÍBULA:

Cuerpo

Tiene la forma de U o herradura abierta hacia atrás. Está compuesta de dos superficies: la anterior y la posterior y de dos bordes: superior o alveolar e inferior o basal. La cara anterior o externa se caracteriza por presentar en la línea media

Recibido 25/2/2016

Aceptado: 13/05/2016

la sínfisis del mentón que puede estar deprimida o elevada en forma de eminencia triangular de base inferior, denominada la eminencia mentoniana, en sus ángulos externos encontramos los tubérculos mentonianos (fig. 2). Por detrás, y debajo de la zona de premolares se localiza el agujero mentoniano, más allá de este orificio, la cara yugal del cuerpo mandibular se halla cruzada por la línea oblicua externa, que desciende desde el borde anterior de la rama ascendente hacia abajo y adelante (18, 20,21) Por encima de la línea oblicua externa la superficie ósea está representada por un canal posterior, la fosa retromolar y justamente aquí es donde se va a insertar el músculo buccinador (21).

En su cara posterior o interna contribuye a formar, con el hueso hioides, el piso de la boca. En la línea media se identifica las apófisis geni, dividida en cuatro espinas. Por debajo, una línea que se dirige hacia atrás y arriba, la línea oblicua interna o milohioidea, que sirve para la inserción del músculo de igual nombre (18,21). En el borde superior, constituido por la cortical externa e interna y los tabiques óseos que van de una a otra cara (tabiques interalveolares). Por el contrario, el borde inferior es grueso, romo y superficial, fácilmente palpable pues solamente lo cubren la piel y el músculo cutáneo del cuello. Cerca de la línea media presenta la fosita digástrica (en esta fosa se inserta el músculo digástrico en su vientre anterior), y en el extremo externo, en la zona que se continua con el borde inferior de la rama, hay una escotadura (pregonial), por la que pasa la arteria facial (18, 20,21).

Rama Mandibular

Recibido 25/2/2016

Aceptado: 13/05/2016

Presenta una forma cuadrilátera, presenta 2 superficies, 4 bordes y 2 apófisis. La superficie lateral o externa es plana y presenta crestas oblicuas en su parte inferior para la inserción del musculo masetero en su porción inferior (Fig. 2). La Superficie medial exhibe un poco por encima del centro un agujero denominado agujero mandibular que conduce al conducto mandibular, este ultimo es curvo hacia abajo y va hacia delante hasta el agujero mentoniano. El agujero mandibular en su parte antero medial está cubierto por una fina língula triangular o espina de Spin. El surco o canal milohioideo desciende hacia delante desde detrás de la lígula (18,20). El borde superior se presenta la apófisis corónides o proceso coroideo y el proceso condilar o cóndilo mandibular separados por una curva denominada escotadura sigmoidea. El primero, se proyecta hacia arriba, ligeramente hacia delante sus márgenes y la superficie insertan al musculo temporal. El segundo proceso, se proyecta más en su polo medial para articularse con la cavidad glenoidea del hueso temporal a través de un disco articular intermedio. Es convexo en todas direcciones y su dirección transversal más amplia. Por debajo de la apófisis cóndilar se ubica el cuello del cóndilo que más estrecho, sutilmente aplanado desde delante hacia atrás (18,20).

Por último, el borde anterior es fino por arriba y se continúa con el de la apófisis corónides. Por abajo es más grueso y se continúa con la línea oblicua externa y el borde posterior es grueso y redondeado. Se extiende desde el cóndilo o proceso condilar hasta el ángulo mandibular. La unión del borde posterior e inferior forma el ángulo mandibular o goniano. (18,20).

Recibido 25/2/2016

Aceptado: 13/05/2016

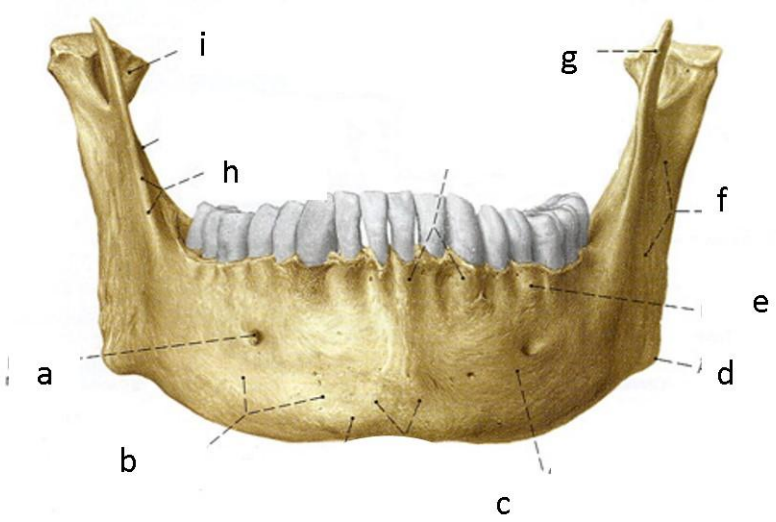


Fig. 2. Características de la Mandíbula. Observe las estructuras más resaltantes para el dimorfismo a. agujero mentoniano, b. borde inferior del cuerpo mandibular, c. eminencias mentonianas, d. Angulo de la mandíbula, e. proceso alveolar, f. rama mandibular, g. apófisis o proceso coronides, h. línea oblicua externa, i. cóndilo de la mandíbula

3. Determinación del sexo en individuos adultos por medio de la Mandíbula

La mandíbula al compararse con otros huesos en cuanto a dimorfismo sexual, es un hueso relativamente poco estudiado, aunque existan trabajos clásicos sobre el mismo, ya que ha quedado desplazado

Recibido 25/2/2016

Aceptado: 13/05/2016

por el cráneo y los grandes huesos del esqueleto poscraneal (Pelvis), pese a haberse mostrado un indicador bastante fiable de sexo e inclusive de una población especifica.

Se han empleado múltiples estudios métricos y morfológicos o no métricos para determinar sexo en mandíbula de los individuos en una especie (14,22). Sin embargo, algunos métodos presentan pros y contras en cuanto a su uso (12).

Método Morfológico o no métrico en Mandíbulas.

Este método se basa en las diferencias morfológicas que surgen de ligadas genéticamente al sexo, crecimiento y desarrollo de los huesos de la especie (9).

Utiliza los rasgos diferenciales de las mandíbulas humanas, que brindan bastante información ya que, en general, en el caso femenino es más grácil, con el mentón redondeado, sin escotadura mentoniana en la sínfisis o poco marcada y no suele presentar ni trígono mentoniano ni eversión de los ángulos gonianos. Por otra parte, las mandíbulas masculinas presentan una mayor robustez, con ángulos goniales más desarrolladas y destacados. La rama ascendente es más ancha y prolongada, con unas apófisis corónides con mayor desarrollo (5, 6,9).
Al estudiar este último parámetro la rama mandibular para la determinación de sexo, se pueden estar a la par con exactitud alcanzable con una pelvis (9). Por otra parte, no hay registro de que cualquier otro morfológica o indicador métrica de sexo (que ha sido cuantificado del esqueleto adulto) que en termino de

Recibido 25/2/2016
Aceptado: 13/05/2016

resultados supere este parámetro morfológico. La utilidad de esta característica se ve reforzada por la capacidad de supervivencia de la mandíbula y el hecho de que las investigaciones preliminares muestran que el rasgo es claramente evidente en los homínidos fósiles (9).

Otros rasgos morfológicos auxilian a determinar dimorfismo sexual en los restos óseos mandibulares (fig. 3) y pueden ayudar a constatar los resultados de estudios morfológicos de solo la flexura o ancho mandibular. La ventaja del método morfológico o no métrico es que la observación no requiere unos equipos costosos y difíciles de conseguir, sino tan solo la formación adecuada de quien estudia el material Se han desarrollado trabajos de determinación de sexo en la mandíbula basados en criterios puramente morfológicos como la flexura de la rama, que presentaban niveles de precisión superiores a los obtenidos por medio del análisis discriminante o métodos métricos (5,12).

Recibido 25/2/2016

Aceptado: 13/05/2016

mandíbula	Femenina	Masculina
impresión total	pequeña	más fuerte
mentón	redondo, puntiagudo	cuadrangular, prominente
ángulo mandibular	obtuso, llano	escarpado, prominente
eversión gonial	ligera	pronunciada
margen inferior	delgado	grueso
cuerpo mandibular	delgado, llano	grueso, rugoso y alto
rama mandibular	delgada y abierta	gruesa, ancha y vertical
escotadura sigmoidea	profunda	poco profunda
proceso condilar	pequeño	más grande
proceso coronoide	delgado	ancho
arco dental	parabólico	forma de una U
dientes	más pequeños	más grandes, especialmente caninos

Fig. 3. Parámetros para determinación morfológica de dimorfismos sexual en mandíbulas. Véase las diferencias morfológicas entre las estructuras para cada sexo.

La determinación del sexo en restos subadultos se considera un problema distinto ya que el margen de error es muy amplio, no solo en la primera infancia, sino también en la segunda. Para intentar solventar este inconveniente, se han ideado una gran variedad de métodos con distintos grados de fiabilidad. Inclusive el uso de índices o dimensiones morfométricos (5,25).

Métodos Métricos en Mandíbulas.

Casi todos los huesos y dientes demuestran diferencias del tamaño con valores más pequeños para las mujeres y

Recibido 25/2/2016

Aceptado: 13/05/2016

mediciones más grandes para los hombres. Los Antropólogos están determinando valores críticos para la discriminación entre los sexos y según la prueba (tamaño y distribución demográfica) se logra distinguirla (5). Estos métodos consisten en la medición métricas de determinadas dimensiones sobre diversas estructuras de la mandíbula humana que están diseñadas de acuerdo al sexo, pero están estandarizadas por población (22, 23,24). La ventaja de análisis métrico es que los datos obtenidos pueden ser fácilmente comparables con los otros estudios. Sexo de un individuo desconocido puede ser determinado basándose en los datos de la morfología y las características métricas de cráneo y la mandíbula, los tejidos blandos, odontología forense, así como por análisis de biología molecular con muestras provenientes de los dientes (23,24).

Algunos de estos parámetros métricos son (22, 23,24):

1. Ancho Bicondilar: Distancia entre los postes laterales de la cabeza mandibular derecha e izquierda.
2. Ancho Bigonial: Distancia entre la derecha y mandibular izquierda ángulo. Anchura mínima de la rama mandibular: Distancia mínima entre el borde anterior y posterior de la rama mandibular.
3. Altura de la rama mandibular: distancia entre el más profundo punto de la incisura mandibular y la parte más profunda de la incisura antegonial, se mide en el mandibular derecha e izquierda rama.

Recibido 25/2/2016

Aceptado: 13/05/2016

4. Longitud Gonion-gnation: Distancia entre el ángulo mandibular y el punto más bajo de la mandibula en la línea media anterior. Se mide desde el ángulo mandibular derecho e izquierdo.
5. Altura de la mandíbula: La duración máxima de la mandibular línea media.
6. Dimensión transversal de la cabeza mandibular: Distancia entre polo lateral y el polo medial de la cabeza mandibular. Es se mide en el lado derecho e izquierdo. Dimensión antero posterior de la cabeza mandibular: máxima distancia entre la cara anterior y posterior de la cabeza mandibular, medido en los lados derecho e izquierdo.

Sin embargo, según diversos autores los métodos que consideran técnicamente el tamaño o medidas pueden ser extremadamente específicos para cada población. El inconveniente se presenta, debido a que las funciones discriminantes se establecen para poblaciones de un área o país determinado y su extrapolación a otro lugar puede llevar a resultados no válidos (3,25).

CONCLUSION

La bioantropologia o antropología física permite correlacionar transdisciplinariamente otras especialidades en las ciencias de la salud como son la medicina y odontología forense, contribuyendo notablemente en la identificación y determinación de diversos parámetros de hallazgos en restos esqueléticos.

Recibido 25/2/2016

Aceptado: 13/05/2016

Para la determinación de sexo el estudio de la pelvis y hueso coxales, representa el método que permite mayor fidelidad. Pese a, el uso otros mecanismos sobre otras estructuras óseas permite complementar y distinguir un método eficiente, por medio de las variaciones morfológicas de los huesos del cráneo. La mandíbula representa un hueso del macizo facial grande, fuerte y que conserva mejor su forma a pesar de los cambios ambientales a través del tiempo, permitiendo distinguirse de otros huesos en el campo antropológico forense y físico.

Esta estructura permite determinar parámetros como la edad, el sexo y grupos étnicos. Es por lo tanto, la mandíbula una herramienta valiosa, por medio de la se incluye la expresión del dimorfismo sexual de una especie, proporcionando datos antropológicos y forenses útiles para la determinación de rasgos en cuanto al sexo sobre restos antiguos.

El uso de métodos métricos y no métricos o morfológicos, permiten discriminar el sexo en el hueso mandibular, no obstante ambos difieren en su estrategias y presentan ventajas y desventajas a la hora del estudio individual o poblacional. El método morfológico o no métrico brinda niveles de precisión superiores a los obtenidos por medios métodos métricos pero este depende de la capacidad del experto y experiencia. Por otro lado, los métodos métricos pueden establecer índices poblacionales, aunque estos proporcionan un factor que difiere entre grupos poblaciones que pueden diferir entre un grupo y otro. A pesar de esto, la aplicación de estos parámetros métricos junto con características morfológicas

Recibido 25/2/2016

Aceptado: 13/05/2016

podría ser una herramienta útil para discriminar sexo en la mandíbula.

REFERENCIAS

1. Trujillo-Mederos, A; Ordonez, A. Nociones básicas para la determinación del sexo y la edad en restos bioantropológicos. Estrat Crític. 2012 6. 134-155.

2. Rodríguez, J. La antropología forense en la identificación humana. Universidad Nacional de Colombia, Bogotá. 2004 – Disponible en http://www.bdigital.unal.edu.co/1418/#sthash.OfeF8dLH.dpuf

3. Muñoz del Rio P.A, Sánchez J.A, Prieto J.L. (2001) Estimación del sexo en la mandíbula mediante funciones discriminantes. Cuadernos de Medicina Forense. 2001. (26)

4. Rosique, J; Ospina C; Gallego P. Estudio Cuantitativo Del Dimorfismo Sexual En Restos Óseos De La Población De Medellín. Actual Biol. 2004.26 (80): 50-59,

5. Ubelaker, D. Human Skeletal Remains. Excavation, analysis, interpretation. Washington: Taraxacum (1989):

6. Krenzer, U. Compendio métodos antropológicos forenses para la reconstrucción del perfil ósteo-biológico: Métodos para la

Recibido 25/2/2016

Aceptado: 13/05/2016

determinación del sexo (32) S10, 249-287

7. Gonzalez, A. (1999): Infancia y Adolescencia en la Murcia Musulmana. Estudio de Restos Óseos (Tesis Doctoral). Departamento de Biologia, Facultad de Ciencias, Madrid: Universidad Autonoma de Madrid.

8. Suazo, G. I. C.; Zavando, M. Smith, R. L. Sex determination in mandibles in the first year of life by a quantitative approach. International Journal Morphology 2009 27(1):113-116

9. Loth SR , Henneberg M . (1996) Flexura de la rama mandibular: un nuevo indicador morfológico de dimorfismo sexual en el esqueleto humano. Am J Phys Anthropol Mar; 99 (3): 473-85.

10. Gonzalez, M.; Bernal, V.;Perez, S.I.; Barrientos, G. Analysis of dimorphic structures of the human pelvis: its implicationsfor sex estimation in samples without reference collections, Journal Archaeology Science. 2007 34, 1720-730.

11. Holden C, Mace R. Sexual dimorphism in stature and women's work: a phylogenetic cross-cultural analysis. Am J Phys Anthropoly. 1999 110:27-45.

12. Balci Y , Yavuz MF , Cağdir S La exactitud predictiva de la

Recibido 25/2/2016

Aceptado: 13/05/2016

determinación del sexo de la mandíbula por flexura de la rama. Homo ;2005 55 (3): 229-37.

13. Diaz, Nancy; García, Carlos; Premoli, Gloria. Estudio del dismorfismo sexual de la arcada dentaria superior, aplicada a la población autoctona contempranea del estado Mérida-Venezuela (Mucuchies-Municipio Rangel). 1999. Boletin antropologico. Nro 46 agosto-mayo .

14. Ángela Espina-Fereira, Ana Isabel Ortega, Fernand. Variables métricas y angulares de la rama mandibular en radiografías panorámicas, como indicadores de la edad cronológica. Invest Clin 48(4): 403 - 418, 2007

15. Barboza MC, Bordach MA, Mendoza OJ. Mandibulas y sexo: estudio del dimorfismo sexual en las mandíbulas del sitio SJ TIL. 43 (Tilcara, Jujuy). Revista Argentina de Antropologia Biologica .2003; 5 (1): 53

16. Bass, W.. Human Osteology: A Laboratory and fie Id Manual of the Human Skeleton. Columbia, Missouri: Missouri Arch. Society, Special Public; 1986 (2).

17. Bass, W... Forensic Anthropology: the American experience.In: Death, decay and reconstruction. Approaches to archaeology and forensic science. Manchester Univ. Press; 1987. 224-239.

Recibido 25/2/2016

Aceptado: 13/05/2016

18. Velayos J, Santana. Anatomía de cabeza para odontólogos. 4ta ed. Editorial MédicaPanamerica. Madrid- España. 2007

19. Kemkes-Grottenthaler A, Löbig F, Stock Mandibular ramus flexure and gonialeversion as morphologic indicators of sex. Homo. 2002; 53:97-111.

20. Cael Crysti. Anatomía Funcional: Estructura, función y palapacion. Editorial Panamericana. Madrid España. 2013.

21. Figun M, Gariño R. Anatomia Odontológica Funcional y Aplicada. Editorial Ateneo. 2001 Cap. 2 p.5-34.

22. Indira A , Markande A , David Mp. Rama Mandibular: Un Indicador Para El Sexodeterminación - Un Estudio Radiográfico Digital. . J Forensic Sci Dent 2012 Jul; 4 (2): 58-62.

23. Vinay G. , Mangala Gowri Sr , Y Anbalagan J. Determinación Del Sexo De Mandíbula Humana Usar Parámetros Métricos J Clin Diagn Res. 12 2013; 7 (12): 2671-2673

24. Suzana Papile Maciel Carvalho , Liz Magalhães Brito , Luiz Airton Saavedra De Paiva , Lucilene Arilho Ribeiro Bicudo , Edgard Michel Crosato , Y. Validación De Una Metodología De La Antropología Física Usando Mandíbulas Para

Recibido 25/2/2016

Aceptado: 13/05/2016

La Estimación De Género En Una Población Brasileña. J Appl Oral Sci. 2013 Jul-Aug; 21 (4): 358-362.

25. Schmittbuhl M[1], Rieger J, Le Minor JM, Schaaf A, Guy F Variations of the mandibular shape in extant hominoids: Generic, specific, and subspecific quantification using elliptical fourier analysis in lateral view. Am J Phys Anthropol. 2007 Jan; 132(1):119-31.

26. Gutiérrez, Maria.. Morfogénesis De La Rama Ascendente De La Mandíbula. Memoria Para Optar Al Grado De Doctor. Universidad Complutense De Madrid. Facultad De Medicina. Cátedra Anatomía. 2001

27. Dirkmaat DC, Cabo LL, Ousley SD, Symes SA. Nuevas perspectivas en la antropología forense. Am J Phys Anthropol. 2008; (Suppl 47): 33-52

28. Brenda A. Williams B.A.,.[1] and Tracy L. Rogers Evaluating the Accuracy and Precision of Cranial Morphological Traits for Sex Determination Journal of Forensic Sciences. 2006. (51)4, 729–735.

29. Hu KS, Koh KS, Han SH, et al. La determinación del sexo utilizando características no métricos de la mandíbula en los coreanos. J Forensic Sci. 2006; 51(6):. 1376-1382

Recibido 25/2/2016

Aceptado: 13/05/2016