

Efectividad del extracto estandarizado

de hojas de *Petasites Hybridus* (Tesalin®) en el tratamiento de la rinitis alérgica

POST MARKETING REPORT

*Effectiveness of the standardized extract of leaves of *Petasites Hybridus* (Tesalin®) in the treatment of allergic rhinitis*

Coordinadores: Rodríguez de Marquis M.¹; González Yibirín M.¹

Recibido: 28/11/2011

Aceptado: 26/01/2012

Resumen

Antecedentes: La rinitis alérgica es una patología frecuente, de alto impacto social, y alteración de la calidad de vida, lo que conlleva al cambio frecuente de la medicación, y al uso de más de un medicamento, sin el control adecuado de la sintomatología.

Métodos

Se evaluó la evolución de los síntomas clínicos en 927 pacientes con historia de rinitis alérgica perenne y estacional sintomática, sin indicación de antibioticoterapia en las dos semanas previas al tratamiento con Extracto estandarizado de hojas de *Petasites Hybridus* Ze339 (Tesalin®). Los síntomas de la rinitis alérgica fueron registrados en la visitas a sus médicos los días 0, 7, 14 y 28 después de iniciar el tratamiento. Los pacientes con Extracto estandarizado de hojas de *Petasites Hybridus* Ze339 (Tesalin®) una tableta dos o tres veces al día durante 28 días, se permitió cualquier otra medicación concomitante excepto antimicrobianos. El análisis de efectividad y tolerancia fue realizado por el médico y paciente.

Resultados

Para el médico, el porcentaje de pacientes que se encontraban totalmente libres de síntomas, o éstos eran muy leves, fue de 94.71%, mientras que para los pacientes fue de 95.90%, con una excelente correlación entre ambas opiniones. La tolerancia fue buena para el médico (90.70%) y para el paciente (94,47%) (p 0.95).

Conclusiones: El extracto estandarizado de hojas de *Petasites Hybridus* Ze339 (Tesalin®) resultó efectivo y seguro en el tratamiento de los síntomas de la rinitis alérgica no complicada.

Palabras claves: *Petasites Hybridus*, rinitis.

Summary

Background: Allergic rhinitis is a common condition, high social impact, and impaired quality of life, which leads to frequent change of medication, and the use of more than one drug, without adequate control of symptoms.

Methods: We evaluated the evolution of clinical symptoms in 927 patients with a history of seasonal allergic rhinitis and symptomatic, with no indication of antibiotic therapy in the two weeks before, that receiving standardized extract of leaves of *Petasites Hybridus* Ze339 (Tesalin®). The symptoms of allergic rhinitis were recorded in the visits to their doctors on days 0, 7, 14 and 28 after starting treatment. Patients were treated with standardized extract of leaves of *Petasites Hybridus* Ze339 (Tesalin®) one tablet two or three times a day for 28 days, allowed any concomitant medication except antibiotics. The effectiveness and tolerance analysis was performed by both the physician and patient.

Results: For physicians, the percentage of patients who were completely free of symptoms it was very mild, was of 94.71%, while for the patients was 95.90%, with an excellent correlation between both. Tolerance was good for the doctor (90.70%) and patients (94.47%) (P 0.95).

Conclusions: The standardized extract of leaves of *Petasites Hybridus* Ze339 (Tesalin®) is effective and safe in treating the symptoms of allergic rhinitis is not complicated.

Keywords: *Petasites hybridus*, rhinitis.

¹Laboratorios Leti, S.A.V., Guarenas.

Introducción

La rinitis alérgica es un trastorno de presentación frecuente y de alto impacto por su periodicidad, cronicidad y alteración de la calidad de vida. Los pacientes cambian usualmente de medicación y frecuentemente deben recibir varios medicamentos al mismo tiempo, no siempre con control adecuado de la sintomatología¹.

Tradicionalmente se la ha clasificado en 2 grandes grupos: estacional y perenne, y más recientemente se incorporó un tercer grupo que es el ocupacional.

La rinitis alérgica de tipo estacional es la provocada por los pólenes de pastos, malezas y árboles.

La rinitis alérgica de tipo perenne es provocada en la mayoría de los casos por dermatofagoides, fundamentalmente por las excretas de estos ácaros que se encuentran en el polvo de las habitaciones y que viven de la piel descamada de los seres humanos. También se encuentran entre los alérgenos perennes, la caspa de animales, algunos hongos y la cucaracha.

La rinitis alérgica de tipo ocupacional es provocada por aeroalérgenos que están presentes en el lugar de trabajo. Entre los más frecuentes están los animales de laboratorio, granos (trigo), polvos de maderas, químicos y solventes.

También se le clasifica en 2 grandes categorías: intermitente y persistente. Esta clasificación es más práctica y adecuada a la actividad clínica de la "vida real", y por otro lado tiene una enorme importancia desde el punto de vista de la investigación clínica y de la intensidad del cuadro del paciente a nuestro entender. La duración de los síntomas para la estacional es de menos de 14 días, y menos de 1 mes para la perenne; para la estacional los síntomas son de larga duración: más de 2 meses^{2,3,4}.

La clasificación según la gravedad, diferencia la rinitis alérgica en leve, moderada y grave, según la presencia de síntomas, afectación de las actividades diurnas y del sueño, y la solicitud o necesidad de tratamiento^{5,6}.

El tratamiento de la rinitis alérgica debe ser compartido tanto por el Médico de Familia o de cabecera, como por los diferentes especialistas (alergólogos, otorrinolaringólogos, neumólogos, pediatras, etc.). Este diagnóstico debe basarse fundamentalmente en la historia clínica, la exploración física y las pruebas alérgicas cutáneas, como el Prick test con aeroalérgenos, armas fundamentales de los alergólogos.

El tratamiento usual para la rinitis alérgica son los antihistamínicos, los cuales reducen la rinorrea, los estornudos, la picazón nasal y los ojos rojos, pero son menos efectivos para la congestión nasal y producen somnolencia^{7,14,16}.

El extracto estandarizado de hojas de Petasites Hybridus Ze339 (Tesalin[®]) está indicado como coadyuvante en el tratamiento de los síntomas de rinitis, alivio de estornudos, congestión

y secreción nasal, lagrimeo, picazón de la nariz, paladar (garganta), ojos enrojecidos, lagrimosos y con picazón⁸.

Se trata de un extracto estandarizado de hojas constituido por sesquiterpenos, los más importantes son Petasitene y Petibrene⁹.

Después de su administración oral en 24 voluntarios sanos de 2 y 4 tabletas (10 mg de Petasinas Ze339 por tableta) las concentraciones máximas de Petasinas fueron alcanzadas luego de 1,6 horas (T_{máx}) en ambos grupos en una concentración máxima de 25,5 y 58,1 ng/ml respectivamente. El área bajo la curva del grupo que recibió 4 tabletas fue de aproximadamente dos veces mayor que la del grupo que recibió 2 tabletas⁹.

El extracto estandarizado de hojas de Petasites Hybridus Ze339 (Tesalin[®]) actúa de tres maneras diferente¹⁰⁻¹⁴:

1. Bloquea los receptores de histamina H1, con lo cual inhibe la acción de la histamina, esto induce los siguientes efectos en la fase inmediata de la rinitis.
 - Disminuye la inflamación del proceso alérgico bloqueando el aumento de la permeabilidad capilar e impide la movilización de las células inflamatorias al área nasal afectada.
 - Disminuye la producción de moco y la congestión nasal.
 - Disminuye los estornudos y la tos al inhibir los estímulos sobre las terminaciones nerviosas.
2. Inhibe los leucotrienos y las prostaglandinas.
3. Inhibe la degranulación del mastocito y el eosinófilo, dos células muy importantes en el proceso alérgico ya que su degranulación significa liberación de un número de sustancias químicas que producen los síntomas y las complicaciones típicas de la alergia.

Objetivos

Evaluar la eficacia y seguridad del extracto estandarizado de hojas de Petasites Hybridus Ze339 (Tesalin[®]) en rinitis alérgica perenne y estacional, bajo condiciones de la práctica clínica actual.

Materiales y métodos

Se evaluó la evolución de los síntomas clínicos en pacientes con historia de rinitis alérgica perenne y estacional sintomática, sin indicación de antibioticoterapia en las dos semanas previas al tratamiento con extracto estandarizado de hojas de Petasites Hybridus Ze339 (Tesalin[®]). Se incluyeron pacientes de 12 años o más de cualquier sexo o raza con historia de rinitis alérgica perenne y estacional sintomáticos. Los pacientes fueron informados sobre la terapia y se comprometieron con el cumplimiento del tratamiento y la asistencia a los controles médicos.

No se incluyeron: mujeres embarazadas o en período de lactancia, o en edad de procrear que no estuvieran usando un método anticonceptivo confiable.

Se excluyeron pacientes con historia importante de enfermedad metabólica, cardiovascular, neurológica, hematológica, hepática, gastrointestinal, cerebrovascular, respiratoria o renal, o cualquier otro desorden, que a juicio del médico pudiera interferir con el estudio o requiriera de algún tratamiento que pudiera interferir con el mismo. También se excluyeron pacientes con infecciones del tracto respiratorio alto o sinusitis y que hubiesen requerido terapia antibiótica en las dos semanas previas, o con infección respiratoria viral en la semana anterior al inicio del estudio. Pacientes con sospecha o evidencia clínica de candidiasis nasal.

Los síntomas de la rinitis alérgica fueron registrados en las visitas a sus médicos los días 0, 7, 14 y 28 después de iniciar el tratamiento, mediante la escala de puntuación de la severidad de los signos y síntomas (Tabla N° 1). Los pacientes recibieron tratamiento con extracto estandarizado de hojas de Petasites Hybridus Ze339 (Tesalin®) una tableta dos o tres veces al día durante 28 días, se permitió cualquier otra medicación concomitante excepto antimicrobianos. El análisis de efectividad y tolerancia fue realizado por el médico y el paciente.

Tabla 1. Puntuación de la severidad de los signos y síntomas

0 = Ninguno	Sin signos o síntomas evidentes.
1 = Leve	Signos/síntomas presentes, pero fácilmente tolerables.
2 = Moderado	Clara conciencia de los signos, que son molestos pero tolerables.
3 = Severo	Signos/síntomas difíciles de tolerar; alteran las actividades cotidianas y/o el sueño.

La respuesta global del paciente al medicamento en este estudio se evaluó en las consultas de los días: 7, 14, y 28 según la siguiente escala.

Tabla 2. Evaluación de la respuesta terapéutica

1 = Mejoría completa	No presenta síntoma alguno.
2= Mejoría significativa	Mejoría significativa de los síntomas y aunque presentes, no causan incomodidad.
3 = Mejoría moderada	Aún hay síntomas que causan incomodidad, pero hay mejoría.
4 = Mejoría leve	Síntomas presentes, se obtiene mínima mejoría.
5 = Fracaso del tratamiento	No hay mejoría, los síntomas no cambiaron o empeoraron en relación con el período de tratamiento.

Resultados

Ingresaron al estudio 927 pacientes y culminaron el mismo 774 pacientes. Se analizaron solo aquellos pacientes que tuvieron por lo menos una consulta de evaluación post tratamiento (ITT análisis), con una edad promedio de 35.95±15.5 años, 92 pacientes fueron menores de 18 años. El 64% pertenecían al sexo femenino y 36% al sexo masculino.

La mayoría de los pacientes (83.14%), no reportaron antecedentes de ningún tipo, el 6.04% tenían antecedentes de rinitis, el 2.16% alergia de algún tipo, 1.41% asma y el 1.30% sinusitis.

Ingresaron a análisis por intención de tratamiento 774 pacientes.

Tabla N° 3: Características de la administración del extracto estandarizado de hojas de Petasites Hybridus Ze339 (Tesalin®)

Duración de la administración Petasites Hybridus Ze339 (Tesalin®)		Forma de administración	
Reportada solo al ingreso	33.74%		
7 días	57.36%	BID	81.9%
14 días	0.65%	TID	18.1%
28 días	16.41%	NR	5.94%

El 57.36% de los pacientes en estudio recibieron el extracto estandarizado de hojas de Petasites Hybridus Ze339 (Tesalin®) durante una semana, el 16.41% durante un mes y el 0.65% durante 15 días. El tiempo de dosificación más utilizado fue dos veces al día en el 81,94% de los pacientes, y tres veces al día en el 18.06% de los pacientes.

Tabla N° 4: Medicamentos Concomitantes

	SI	NO
Medicación concomitante	328(36.40 %)	573(63.60%)
Loratadina	134(14.87%)	
Desloratadina	66(7.33%)	
Cetirizina	34(3.77%)	
Fexofenadina	26(2.89%)	
Ebastina	12(1.33%)	
NR	26(2.89%)	

En relación a la medicación de rescate o concomitante sólo la recibieron el 36.40%.de los pacientes.

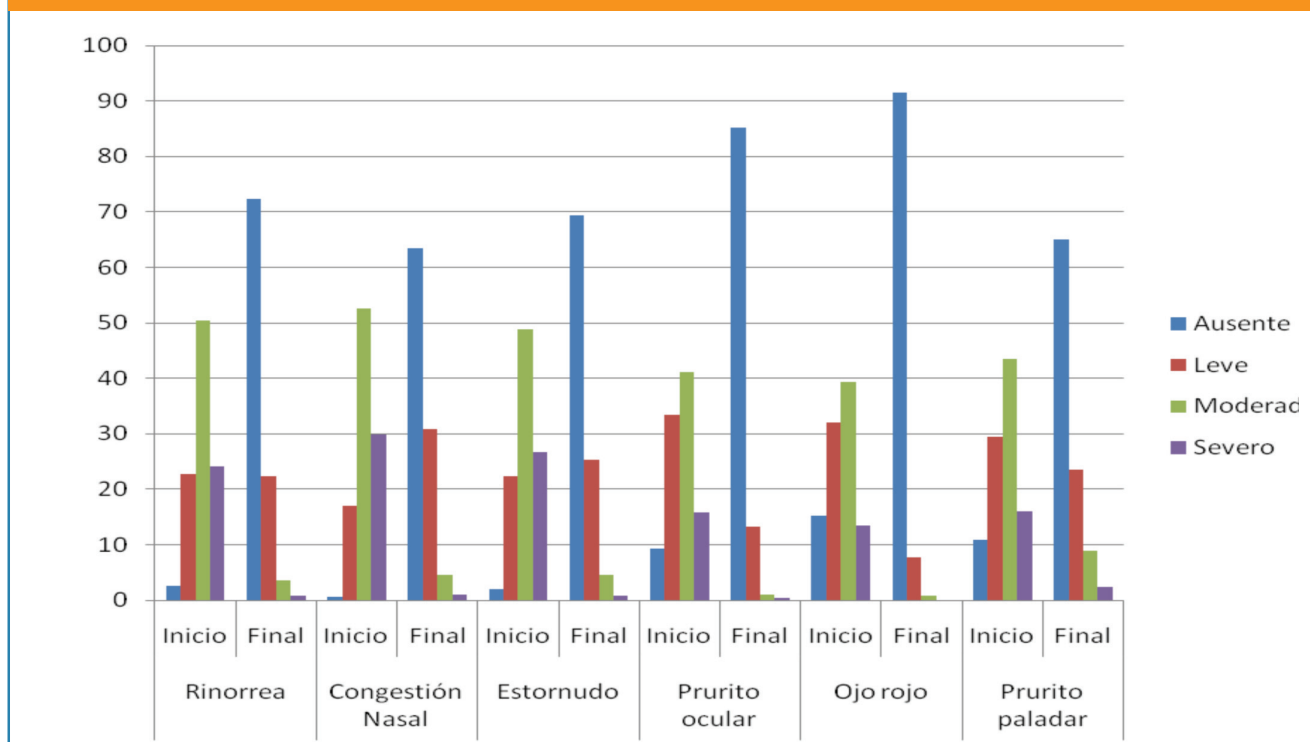
Tabla N° 5. Evolución de los síntomas %

	Rinorrea		Congestión nasal		Estornudo		Prurito ocular		Ojo rojo		Paladar	
	Inicio	Final	Inicio	Final	Inicio	Final	Inicio	Final	Inicio	Final	Inicio	Final
Ausente	2.51	72.32	0,61	63.53	2,05	69.35	9,37	85.29	15,23	91.48	10,95	65.06
Leve	22.85	22.36	16.93	30.92	22.38	25.38	33.33	13.22	32.06	7.69	29.56	23.61
Moderado	50.48	3.61	52.62	4.59	48.85	4.52	41.43	1	39.28	0.82	43.43	8.92
Severo	24.16	0.72	29.84	0.97	26.73	0.75	15.87	0.50	13.43	0	16.06	2.41

Para la determinación de los porcentajes se tomó como base solo los pacientes que tenían registrada la respuesta al ítem correspondiente.

Al inicio del estudio solo el 2.51% de los pacientes no presentaban rinorrea, mientras que al final del tratamiento se encontraban sin rinorrea el 73.32% de los pacientes; en relación a la congestión nasal solo el 0.61% de los pacientes no tenían

Gráfico N° 1: Evolución de los síntomas



dicho síntoma al comienzo del estudio, y al final del mismo el 63.53% no presentaban congestión nasal. Los estornudos antes del tratamiento estaban ausentes sólo en el 2.05% de los pacientes, y al finalizar el mismo estaban libres de este síntoma el 69.35%. En cuanto al prurito ocular, ingresaron al estudio libre de este síntoma el 9.37% de los pacientes y al final del estudio tenían prurito ocular 85.29% de los pacientes. Los ojos rojos no estaban presentes en el 15.23% de los pacientes cuando ingresaron al estudio y al finalizar este el 91.48% tenían ausente este síntoma, en cuanto al prurito del paladar solo el 10.95% de los pacientes no tenían este síntoma al ingresar al estudio y al finalizar el mismo el 65.06% no tenían prurito del paladar.

Como podemos observar, la mayoría de los pacientes que ingresaron tenían una rinitis moderada al inicio, encontrándose al final una disminución en el score de síntomas de manera significativa. Al final del estudio la mayoría de los pacientes estaban totalmente libres de síntomas o presentaban síntomas leves.

Para el médico en el 94.71% de los pacientes, el producto resultó efectivo y para los pacientes la efectividad reportada como buena fue de 95.90%, con una excelente correlación entre ambas opiniones (0.99).

La tolerancia fue buena para el médico 90.70% y para el paciente 94.47% (P 0.95).

El 87.33% de los pacientes mejoraron en una semana de tratamiento y el 84.15% tuvieron una mejoría completa o significativa.

Discusión

Se estima que en la actualidad la rinitis alérgica (RA) afecta a un 10-25% de la población general. No sólo es la enfermedad alérgica más frecuente, sino que se encuentra entre las diez primeras razones de consulta médica, lo que supone un gran impacto económico y disminución de la calidad de vida. Todo ello ha promovido avances terapéuticos y diseño de nuevas estrategias basados en nuevos conceptos patogénicos y en la repercusión de la calidad de vida del paciente.

Aunque los antihistamínicos no son curas para la rinitis alérgica, su utilización para el tratamiento de la condición está muy extendida. Los antihistamínicos no detienen la reacción alérgica y no son muy efectivos para aliviar la congestión nasal, la cual responde mejor a los inhibidores de leucotrienos.

Los antihistamínicos alivian algunos de los síntomas de la rinitis alérgica temporalmente. Sin embargo, existen posibles efectos secundarios de antihistamínicos sintéticos, que incluyen: sequedad de boca, garganta, ojos y somnolencia.

Tabla N° 6. Impresión Clínica de Cambio

	Efectividad		Tolerabilidad	
	Médicos	Pacientes	Médicos	Pacientes
Excelente	32.56 %	33.88 %	29.07 %	33.19 %
Muy bueno	40.57 %	36.75 %	39.77 %	39.14 %
Bueno	21.58 %	25.27 %	23.86 %	22.13 %
Regular	4.52 %	3.56 %	5.10%	4.01 %
Malo	0.70 %	0.54 %	2.2 2%	1.52 %
Muy Malo	0 %	0	0	0
Correlación		0.99		0.95
P		0.99		0.89

Existen productos naturales con actividad antihistamínica y antileucotrieno como el extracto estandarizado de hojas de *Petasites Hybridus* Ze339 (Tesalin®) efectivo en el alivio de los síntomas de la rinitis y causan menos efectos secundarios.

El estudio PETRA tuvo como objetivo evaluar la eficacia y el modo de acción de Ze339, desloratadina y placebo en los síntomas de la rinitis alérgica midiendo el flujo de aire nasal después una provocación alérgica nasal unilateral.

La evaluación de los síntomas y la medición de los mediadores inflamatorios locales se llevó a cabo durante las 24 horas después de la exposición al alérgeno: con Ze339, tiempo en el cual el paciente inicia la recuperación (5.4 +/- 1.6 horas) de la obstrucción nasal después de la exposición al alérgeno fue significativamente más corto que con placebo (9.1 +/- 2.3 horas, p 0.035) y desloratadina (10.7 +/- 2.5 horas, p 0.022). Del mismo modo, la obstrucción nasal mejoró más rápidamente con Ze339 (3.2 +/- 1.3 horas) en comparación con el placebo (8.3 +/- 2.4 horas, p 0.027) y la desloratadina (4.5 +/- 1.2 horas, p 0.030)¹⁸.

Un hallazgo interesante fue que el Ze339 redujo significativamente la interselección 8 (IL-8) y los niveles de leucotrienos B4. Los autores concluyeron que en comparación con desloratadina y placebo, Ze339 muestra una mayor eficacia en el alivio de la obstrucción nasal, los síntomas y la inhibición de los mediadores.

En este estudio hemos observado que al contrario de lo reportado en la literatura, la mayoría de los pacientes no tenían antecedentes de rinitis, asma o alergias.

La mejoría con el tratamiento fue efectiva en la mayoría de los pacientes y fue considerada excelente, muy buena y buena en el 95.90%, y rápida, ya que el 87.33% de los pacientes mejoraron en una semana. A una dosificación de una tableta dos veces al día; coincidiendo las opiniones de los médicos con la de los pacientes, lo cual es muy importante en este tipo de patología por el impacto que ella ejerce sobre la calidad de vida.

Conclusiones

El extracto estandarizado de hojas de *Petasites hybridus* Ze339 (Tesalin®) es efectivo, rápido y seguro en el alivio de todos los síntomas de la rinitis alérgica con una excelente tolerancia.

Los efectos de este tratamiento natural a base de extracto estandarizado de hojas de *Petasites hibrydus* Ze339 (Tesalin®) fueron confirmados tanto por los pacientes como por los médicos.

Consideramos que el extracto estandarizado de hojas de *Petasites Hybridus* Ze339 (Tesalin®), debe ser considerado para el tratamiento de rinitis alérgica, particularmente en aquellos casos que se necesite evitar los efectos sedantes de los antihistamínicos.

Referencias

1. ARIA – 2002: Iniciativa sobre Rinitis Alérgica y su impacto sobre el asma. En colaboración con la OMS, www.whiar.com
2. Ricketti A. Allergic Rhinitis 5ª Ed. – 1997. Lippincott-Raven Publishers: Chapter 9:183-207.
3. Gregory C, et al. Targeted Intervention Programs: creating a customized practice model treatment improve the treatment of allergic rhinitis in a managed care population: *Am. J. Manag. Care* 1999;5 (4):458-96.
4. Nash DB, et al. Optimizing quality of care and costs effectiveness in treating allergic rhinitis in a managed care setting. *Am J. Manag. Care* 2000, 6 (Suppl 1): S3-15.
5. Galvao CEs o Rinitis y Sinusitis: *Ver. Bras. Méd.* 2003;60:93-101.
6. Naclerio, RM. Allergic rhinitis. *N Engl J Med* 1991, 325 (12):860-9.
7. Consenso sobre rinitis. Sociedad Brasileira de Otorrinolaringología. *Rev. Bras de Otorrinolaringólogo* 2000; 66(3-Supl 10):4-34
8. Drug Substance. CH-8590: parte integrante do Relatório Farmacológico de Producto-aprobado por anvisa para registro del Producto. Quality Overall Summary.
9. Saritas Y, et al. Sesquiterpene constituents in *Petasites hybridus*. *Phytochemistry* 2002; 59 (8):795-803.
10. Berger D, et al. Influence of *Petasites hybridus*. On dopamine – D2 and histamine H1 receptors. *Pharm Acta Helv* 1998; 72 (6):373-5.
11. Scheidegger C, et al. Effect of extracts and individual components from *Petasites* on Prostaglandin synthesis in cultured skin fibroblasts and on leucotriene synthesis in isolated human peripheral leukocytes. *Pharm Acta Helv*; 1998 72 (6):376-8.
12. Thomet OA, et al. Differential inhibition of inflammatory effector functions by petasin, isopetasin and neopetasin in human eosinophils. *Clin Exp Allergy* 2001; 31(8):1310-20.
13. Brune K, et al. Gastro-protective effects by extracts of *Petasites hybridus* the role of inhibition of peptide-leukotriene synthesis. *Planta Med* 1993, 59(193):494-6.
14. Thomet OA, et al: Anti-inflammatory activity of and extract of *Petasites hybridus* L. in allergic rhinitis. *Int. Immunopharmacol* 2002, 2(7):997-1006.
15. Meltzer EO, et al. Concomitant montelukast and loratadine as treatment for seasonal allergic rhinitis: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *J. Allergy Clin Immunol* 2000,105 (5):917-22.
16. Knapp HR, et al. Leukotrienes as mediators of nasal inflammation. *Adv Prostaglandin Thromboxane Leukot Res*; 22:279-88, 1994.
17. Alina F. Dumitru, MD,a Mohamed Shamji, PhD,a Martin Wagenmann, MD,b Simone Hindersin, MD, Kathrin Scheckenbach, MD,b Jens Greve, MD,c Thomas Klenzner, MD,b Lorenzo Hess, MSc,d Sabine Nebel, PhD,e Christian Zimmermann, PhD,e Catherine Zahner, PhD,e Carsten B. Schmidt-Weber, PhD,a,f and Adam M. Chaker, MDa,b Petasol butenoate complex (Ze 339) relieves allergic rhinitis-induced nasal obstruction more effectively than desloratadine. *Allergologia J Clin Immunol* 2011; 127:1515-21.

Autores:

Adolfo Carvajalino	Clínica La Viña	Carabobo	María Angélica Rincones	Policlínica Elohim	Carabobo
Adriana Rodríguez	Clínica Chilemex	Pto Ordaz	María Teresa Caccavale	Consultorio Particular Av. Bolívar	Carabobo
Alberto Medina	Policlínica Cabudare	Lara	Maried Millán	Hospital Central de Maracay	Aragua
Ali Mussa Romero	UMIDOCA	Maturín	Marines Luengo	Hospital Central de Maracay	Aragua
Alicia Silva	PREVALER	Carabobo	Marissa Campos	Hospital Central de Maracay	Aragua
Alvaro Castellano	Hospital Metropolitano del Norte	Carabobo	Marlene Naffah	Clínica SION	Pta de mata
Arlene Merecuana	Centro Médico Zambrano	Barcelona	Martha Elena Miranda	Hospital Carabobo	Carabobo
Auristela Rojas	Clínica Lugo	Aragua	Martínez Carrizo Marlon Francisco	Clínica La Esperanza/Servicios Médicos CVG	Pto. Ordaz
Buendía Guerra Rafael Jose	Clinica Dr. Raúl Van Praag	Upata	Mary Ruth Gil	Clínica ISAMICA	Maturín
Carlos Alvarez	Policlínica Barquisimeto	Lara	Maura Trejo	Hospital Metropolitano del Norte	Carabobo
Carlos Pierluzzi	Policlínica Guerra Méndez	Carabobo	Maximiliano Rincón	Consultorio Calle Comercio	Aragua
Carmen Nelly Cipriani	Policlínica las Industrias	Carabobo	Milagro Aponte		
Carmen Rodríguez	Centro Docente Los Jaranes	Carabobo	Nabuska Camejo	Clínica La Pirámide	Maturín
Carolina Pieters	Hospital Victorino Santaella	Los Teques	Nelson Hernández	Clínica ELOHIM	Maturín
Cesar Revilla	Madre María de San Jose	Zulia	Olga Cuenca De Figueroa	C.C. Vista Mar	Cumaná
Damelys Martinez	Clínica Inmunoalérgica, Lechería	Pto la Cruz	Omaira Calderón	Calle Bermudez Edif. María	Aragua
Dario Saturno	Clínica Amauri Rangel	Carabobo	Pablo Armas	Clínica Chilemex	Pto Ordaz
Delis Flores	Clinica SION	Punta de Mata	Pedro Aboud	Edif. Ofimeca Piso 1	Pto Ordaz
Emilia González	IVSS - Guada Lacau	Carabobo	Pedro Morfe	Instituto Clínico Unare	Pto la Cruz
Felix Wong	Hospital de Clínicas de Caroní	Pto Ordaz	Pedro Pages	Clínica Santa Clara	Carabobo
Figuera Hernández Pedro Rafael	Instituto Clínico Unare	Pto. Ordaz	Pedro Sivira	Clínica Guerra Méndez	Carabobo
Francia Vásquez	Idiba	Barcelona	Peggy Seijas	Policlínica Táchira	Táchira
Francisco Linartes	Hospital Victorino Santaella	Los Teques	René Bello	Clínica Guerra Méndez	Carabobo
Gerardo Aguerreve	Clínica Acosta Ortiz	Lara	Ricardo Angulo	Clínica Renace	Carabobo
Gerdy León	Policlínica Guerra Méndez	Carabobo	Ricardo Hidalgo	Clínica La Viña	Carabobo
Germán Cedeño	Clinica Punta de Mata	Pta de Mata	Rina Riera	Clínica La Viña	Carabobo
Glenda Arocha	Policlínica Guerra Méndez	Carabobo	Rodríguez Luisa Antonia	IVSS Renato Valera Aguirre	Pto. Ordaz
Héctor Castro	Videmar, Piso 1	Barcelona	Rolando Alcalá	Clínica Acosta Ortiz	Lara
Hermínia Bermúdez	IPASME	Aragua	Rosa Elena Blanco	Hospital Los Samanes	Aragua
Iván Mercades Vivas	IPASME	Aragua	Rosa Peña	Policlínica Cabudare	Lara
Jarellis Rosales	Hospital de Cagua	Aragua	Rosalva Ovalles	Centro Médico Maracay	Aragua
Jeaneth Zamora	Clínica Valentina Canaval	Lara	Sandra Nobrega	Clínica Renace	Carabobo
Jesmar Ramonis	Meditotal Pto. La Cruz	Pto la Cruz	Santa Vargas	IDB	Lara
Jesús Hernández	Hospital privado	Lara	Santos Gómez	UMIDOCA	Maturín
Jesús Peña	Hospital de Clínicas de Caroní	Pto Ordaz	Scarlet Betancourt	Clínica Valentina Canaval	Lara
Laura Jiménez	Clínica La Viña	Carabobo	Solamary Gómez	Consultorio Edif. PDVSA Agrícola	Maturín
Leonel Brito	Hospital de Clínicas Ceciemb		Solis Tomás Colmenares	Consultorio Privado	Cumaná
Lergi Villahermosa	Clínica Punta de Mata	Pta de Mata	Sonia Arguelles	Consultorio Privado Cabudare	Lara
Leslie Marín	PREVALER	Carabobo	Sonia Mantillao	Clínica La Viña	Carabobo
Leticia Salguero	Consultorio particular Cabudare	Lara	Soraya Guillen	Centro Cardio Pulmonar	Aragua
Lucy Yaneth Martínez	Hospital Militar	Aragua	Tamar García	Centro Cardio Pulmonar	Aragua
Ludffi A. Muchaty	Clinica La Esperanza	Maturín	Tito Caraballo	Clínica Paraíso	Zulia
Luis Cortez	Clínica La Viña	Carabobo	Velmar Quintero	Clínica Guerra Méndez	Carabobo
Luisa Umbria	Unidad Clínica Quirúrgica	Aragua	Víctor Lucena	Hospital General del Sur	Zulia
Maestracci Muratti Felipe Antonio	Centro Médico San Felix/Hospital Uyapar	San Felix	Williams Díaz	Clínica Lugo	Aragua
Manuel Indriago	Idiba	Barcelona	Wilmer Rodríguez	Clínica Santa Sofia	Maturín
Marcano Márquez Belkis Josefina	Hospital Américo Babo FMO	Pto. Ordaz	Yaruni Rodríguez	Hospital Central de Maracay	Aragua
Marcos Wilhen	Clínica La Isabelica	Carabobo	Yolanda Capecchi	Centro Profesional La Floresta	
Mari Gil	Clínica Isamica	Maturín	Zorrilla Rojas Jesús Manuel	Hospital Raúl Leoni Otero	Pto. Ordaz