



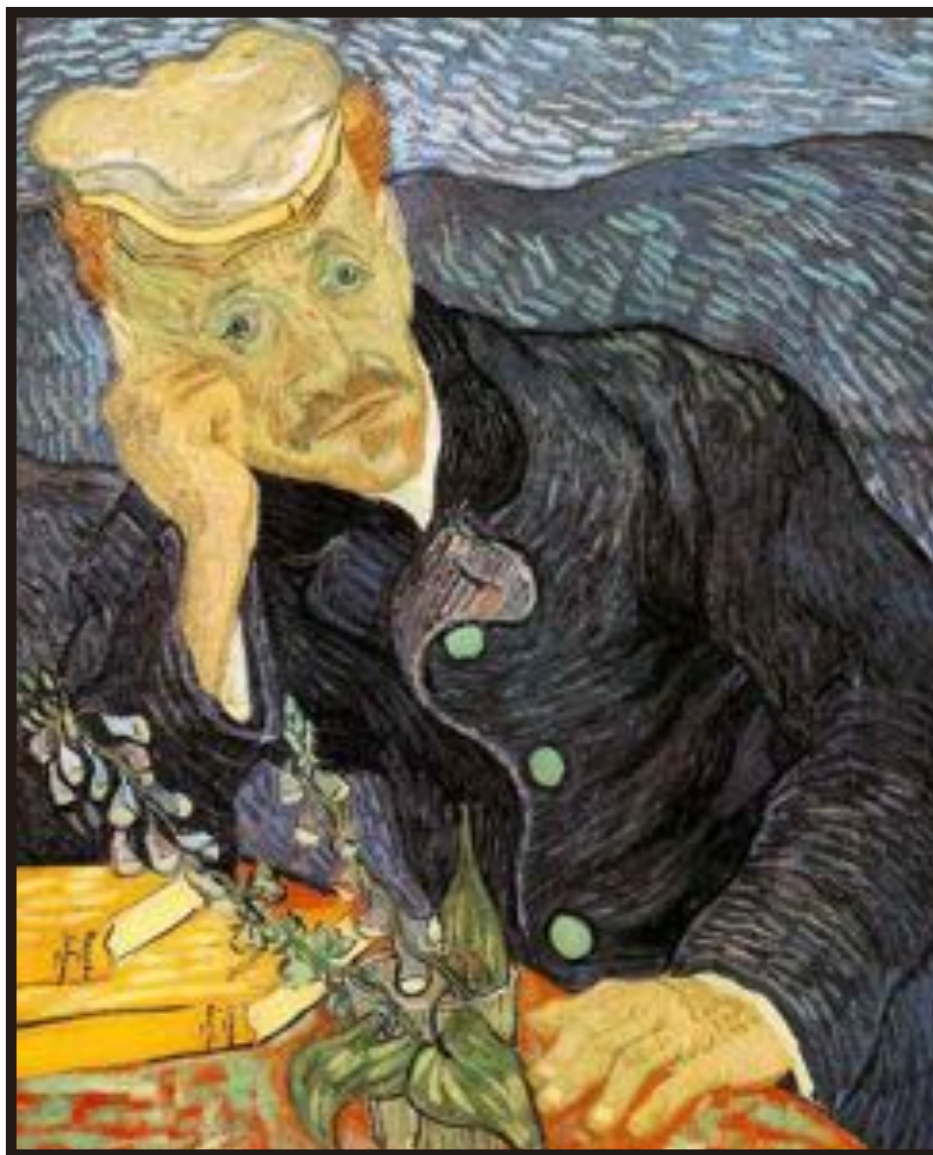
ISSN 0327-5019

Revista Médica de Rosario

PUBLICACIÓN CUATRIMESTRAL DEL CÍRCULO MÉDICO Y SUS SOCIEDADES FILIALES

VOLUMEN 86, Nº 3

SEPTIEMBRE - DICIEMBRE 2020



Indizada en EMBASE, LILACS, LATINDEX, SIIC Data Bases,
MedicLatina, Biomedical Reference Collection y
Emerging Sources Citation Index (ESCI)

SANTA FE 1798, S2000AUB ROSARIO, (SANTA FE), ARGENTINA.

HOY MÁS QUE NUNCA **SABÉS DÓNDE IR.**

Queremos
cuidarte y que
te cuides

Con los más altos estándares de seguridad para que puedas continuar atendiendo tu salud: Guardia las 24hs, todas las especialidades, estudios diagnósticos y cirugías de alta complejidad.

grupogamma.com



GRUPO GAMMA
RED INSTITUCIONAL DE SALUD



HOSPITAL PRIVADO DE ROSARIO



Revista Médica de Rosario

PUBLICACIÓN CUATRIMESTRAL DEL CÍRCULO MÉDICO Y SUS SOCIEDADES FILIALES

VOLUMEN 86, Nº 3

SEPTIEMBRE - DICIEMBRE 2020

COMITÉ EDITORIAL

Director:

Dr. ALEJANDRO GARCÍA
Fellow del American College
of Physicians (FACP)
Miembro de Honor Extranjero de la
Sociedad de Medicina Interna del Uruguay

Miembros:

Dr. OSCAR BOTTASSO
Director del Instituto de Inmunología,
Facultad de Ciencias Médicas,
Universidad Nacional de Rosario

Dr. LUIS PABLO CARDONNET
Profesor Adjunto de Clínica Médica
Facultad de Ciencias Médicas - UNR

Dr. GUILLERMO CARROLI
Director Científico del Centro Rosarino
de Estudios Perinatales
(Centro Colaborador de la OMS)

Dr. JAVIER CHIARPENELLO
Coordinador e Instructor de la Concurrencia
de Endocrinología del Hospital Centenario de Rosario
Miembro del Comité Evaluador de la especialidad
de Endocrinología del Colegio de Médicos
de la Provincia de Santa Fe, 2da. Circunscripción

Dra. MALÉN PIJOÁN
Docente de posgrado y jurado de doctorado del
Instituto Universitario Italiano de Rosario (IUNIR)
Integrante de la Comisión Directiva
de la Sociedad Argentina de Urología

Dr. JULIO ARIEL SÁNCHEZ
Miembro Correspondiente Nacional de la Academia Nacional
de Medicina Miembro Fundador de la
Academia de Ciencias Médicas de Santa Fe

Dr. OSVALDO F. TEGLIA
Prof. Adj. a Cargo. Enfermedades Infecciosas
Facultad Ciencias Biomédicas. Universidad Austral
Pilar. Bs. As.

Secretario de Redacción:

Dr. ROBERTO PARODI
Profesor Adjunto de Clínica Médica
Facultad de Ciencias Médicas - UNR

Sede:

CÍRCULO MÉDICO DE ROSARIO
Santa Fe 1798, (2000) Rosario, SF, Argentina
Tel.: (0341) 421-0120 / Fax: (0341) 425-9089
Correo electrónico: secretaria@circulomedicorosario.org
Web: www.circulomedicorosario.org

JUNTA EDITORIAL / EDITORIAL BOARD

Dr. JORGE CANNATA ANDÍA
Profesor de Medicina, Universidad de Oviedo
Instituto Reina Sofía de Investigación
Hospital Universitario Central de Asturias, España

ADRIANA DUSSO, Ph.D.
Servicio de Metabolismo Óseo y Mineral
Instituto Reina Sofía de Investigación
Hospital Universitario Central de Asturias
Oviedo, España

INGRID M. LIBMAN, M.D., Ph.D.
Associate Professor, Pediatric Endocrinology and Diabetes
Pittsburgh University;
Investigadora, Children's Hospital,
Pittsburgh (PA), USA

Dr. SANTIAGO PALACIOS
Director del Instituto Palacios de Salud de la Mujer. Madrid, España

Dr. DANIEL SALICA
Profesor Adjunto de Medicina Interna, Facultad de Ciencias Médicas
Universidad Nacional de Córdoba; Córdoba, Argentina

JAIME URIBARRI, M.D.
Associate Professor, Medicine / Nephrology
Mount Sinai School of Medicine,
New York (NY), USA

Dr. JOSÉ R. ZANCHETTA
Profesor Titular en la Maestría de Osteología y Metabolismo Mineral;
Director de la Maestría en Osteología y Metabolismo Mineral.
Universidad del Salvador; Buenos Aires, Argentina

CAROLYN B. BECKER, M.D.
Associate Professor of Medicine and Master Clinician
Division of Endocrinology, Diabetes and Hypertension
Brigham and Women's Hospital
Boston (MA), USA

Dr. JESÚS LOSCERTALES
Catedrático de Cirugía, Universidad de Sevilla
Jefe de Cirugía Torácica y General, Hospital Universitario Virgen Macarena;
Sevilla, España

Dr. RODOLFO REY
Investigador Principal de CONICET y Director, Centro de Investigaciones
Endocrinológicas "Dr. César Bergadá" (CEDIE), CONICET - FEI - División de
Endocrinología, Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez. Profesor Adjunto de Biología
Celular, Histología, Embriología y Genética, Facultad de Medicina,
Universidad de Buenos Aires

Portada: "Retrato del Doctor Gachet", Vincent Van Gogh (1853-1890).
Colección privada. Imagen fotográfica: dominio público.
https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/1/1e/Portrait_of_Dr._Gachet.jpg

www.revistamedicaderosario.org

La versión virtual de la Revista Médica de Rosario también es accesible desde el sitio del Círculo Médico de Rosario en Internet:
<<http://www.circulomedicorosario.org/>> - Están allí los contenidos desde el año 2008 hasta el presente.

Los artículos aparecen en formato pdf y pueden bajarse desde la página en forma gratuita.

El ISSN de la versión electrónica es 1851-2135

Esta revista está indizada en EMBASE, LILACS, LATINDEX, SIIC Data Bases, EBSCO y ESCI

La Revista Médica de Rosario es el órgano científico del Círculo Médico de Rosario (Argentina) y de sus sociedades filiales; fue fundada en 1911. Aparecen 3 números por año. Es distribuida gratuitamente a los socios del CMR, y se envía además a instituciones médicas y bibliotecas nacionales y extranjeras; es también instrumento de canje de la Biblioteca del CMR. Aceptará para su publicación trabajos redactados en castellano, que aborden aspectos clínicos o experimentales dentro de la Medicina que puedan considerarse de utilidad e interés para la comunidad científica. Dichos trabajos habrán de ser inéditos, cumplir los requisitos uniformes para las publicaciones biomédicas y estar comprendidos en algunas de las secciones de la revista (Artículos originales, Artículos de revisión, Comunicaciones breves, Informes de casos, Editoriales, Cartas al Director, Comentarios bibliográficos, Miscelánea). Las Instrucciones para Autores aparecen en el 3er. número de cada año, y pueden consultarse en el sitio de la revista en Internet.

Esta Revista es una publicación de acceso abierto (*Open Access*). Puede visitarse en su página en Internet, a través del sitio del Círculo Médico de Rosario (www.circulomedicorosario.org) o directamente por medio de la dirección URL de la revista. No se requiere código de acceso. Los artículos están en formato PDF y pueden ser bajados gratuitamente. Pueden ser citados y reproducidos total o parcialmente, con el único requisito de que se cite la fuente (apellido e iniciales del autor principal, seguidos de et al. si hay más de un autor, luego el título del artículo, el nombre abreviado de la publicación (Rev Med Rosario), seguido del volumen, paginación inicial-final, y año.

COMISIÓN DIRECTIVA CÍRCULO MÉDICO DE ROSARIO PERÍODO 2020-2021

Presidente

Dr. JUAN M. ACOSTA

Vicepresidente

Dr. MARCELO FAY

Secretario General

Dr. ROBERTO L. PARODI

Tesorero

Dr. GERMÁN GIACOSA

Secretaria de Actas

Dra. Ma. MALÉN PIJOÁN

Pro Secretario

Dr. SILVIO J. GAVOSTO

Pro Tesorera

Dra. GRISELDA ALFONSO

Vocales Titulares

Dr. LUIS P. CARDONNET

Dra. CECILIA COSTAMAGNA

Dr. SERGIO GORODISCHER

Dr. MARCELO MONTRASI

Dr. JORGE NAGEL

Vocales Suplentes

Dr. JORGE A. ÁLVAREZ

Dr. BERNABÉ IBAÑEZ

Dra. CHRISTIAN LUPPO

Dra. ALICIA TRAVESANI

Director de Publicaciones

Dr. ALEJANDRO GARCÍA



SOCIEDADES FILIALES DEL CÍRCULO MÉDICO DE ROSARIO

SOCIEDADES

PRESIDENTES

Asociación de Alergia e Inmunología	Dra. María Soledad Crisci
Sociedad de Cardiología	Dr. José María Lotti
Asociación de Cirugía	Dr. Javier Villaggi
Asociación de Cirugía Plástica	Dr. Edgardo Bisquert
Sociedad de Colonoproctología	Dr. Cristian Gómez
Asociación de Diag. x Imágenes	Dra. Adriana Ojeda
Sociedad de Endocrinología	Dr. Gabriel Pitasny
Sociedad de Flebología	Dr. José Luis Genta
Sociedad de Gastroenterología	Dr. Juan Bordato
Asociación de Hematología	Dra. Claudia Bricas
Sociedad de Hipertensión Arterial	Dr. Gustavo José Staffieri
Sociedad de Infectología	Dr. Mariano Lodigiani
Asociación de Mastología	Dr. Germán Cipulli
Asoc. Rosarina de Med. del Deporte y el Ejercicio	Dr. Martín Turco
Sociedad de Med. Física y Rehab.	Dr. Mauro Guzzardo
Asociación de Medicina Interna	Dr. Mariano Ramirez
Sociedad de Medicina Legal de Rosario	Dr. Daniel Cucchiara
Asociación de Medicina Transfusional	Dra. Yolanda Hartman
Asociación de Nefrología	Dr. Facundo Daminato
Sociedad de Neumonología	Dra. Beatriz Amigot
Sociedad de Neurología y Neurocirugía	Dr. Sergio Carmona
Asociación de Obst. Y Ginecología	Dr. Miguel Paccioco
Sociedad de Oftalmología	Dr. Germán Grossi
Sociedad de Oncología	Dr. Edgardo Cigno
Asoc. Rosarina Ortop. y Traumatología	Dr. Gastón Slullitel
Sociedad de O.R.L.	Dr. Alejo Linares Casas
Asociación de Patología y Citopatol.	Dra. Ana L. Nocito
Asociación de Psiquiatría	Dr. Martín Bosio
Asociación de Reumatología	Dr. Juan Carlos Raggio
Asociación de Terapia Intensiva	Dr. Lionel Talamonti
Sociedad de Urología	Dr. Germán Pedemonte
Asociación de Ultrasonografía	Dr. Leonardo Vera
Asociación Rosarina de Endoscopia Digestiva	Dr. Claudio Guerrina
Asociación de Historia de la Medicina	Dr. Héctor Berra



Revista Médica de Rosario

PUBLICACIÓN CUATRIMESTRAL DEL CÍRCULO MÉDICO Y SUS SOCIEDADES FILIALES

VOLUMEN 86, Nº 3

SEPTIEMBRE - DICIEMBRE 2020

EDITORIAL / EDITORIAL

Nueva dirección de nuestra revista 116

New directorate of our journal

A. GARCÍA

ARTÍCULOS ORIGINALES / ORIGINAL ARTICLES

Citología Cervicovaginal en Mujeres Mayores de 50 años 117

Cervical Screening in Women Over 50 Years Old

M. FODOR, C. D. NASIO, M. OLMOS, E. ALONSO

Correlación del filtrado glomerular con la ecuación CKD-EPI en pacientes con riñón hiperfiltrante 123

Correlation of glomerular filtrate with CKD-EPI ecuation in patients with renal hyperfiltration

M. M. PIJOÁN

Factores de riesgo de tuberculosis pulmonar en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 131

Risk factors for pulmonary tuberculosis in patients with type 2 diabetes mellitus

V. PURIZAGA ÑAUPAS, H. POVES CORDOVA, M. APOLAYA-SEGURA, F. LLANOS TEJADA

Tratamiento endoscópico de hemorroides internas: evolución a diez años 139

Endoscopic treatment of internal haemorrhoids: results at ten years

A. FUSTER, S. FUSTER

REVISIONES / REVIEW

Estrategias para la prevención de la depresión geriátrica 145

Strategies for the prevention of geriatric depression

B. RIVERA-CORVALÁN, R. CARTES-VELÁSQUEZ

Factores involucrados en la enfermedad cardiovascular aterosclerótica y su potencial utilidad como biomarcadores 152

Towards some potential biomarkers in Atherosclerotic Cardiovascular Disease

W. MARTINEZ LOAIZA, A. KATHERYNE RIVERA RUIZ, M. CHAVEZ VIVAS

COMUNICACIONES BREVES / BRIEF COMMUNICATIONS

**Premios de las Jornadas de Actualización en Patología
Rosario, 28 y 29 de agosto de 2020 165**

*Awards from Pathology Update Meeting
Rosario, August 28 and 29, 2020*

Asociación de periodontitis y osteoporosis 168

Periodontitis and osteoporosis association

A. SÁNCHEZ

LA FOTO HISTÓRICA / HISTORICAL PICTURE

Inauguración de los cursos de la Facultad de Medicina de Rosario, mayo de 1920 169

Courses at Facultad de Medicina de Rosario inauguration. May, 1920

H. H. BERRA

MISCELÁNEAS / MISCELLANEOUS

Reumatología: de oca a oca..... 170

Rheumatology: as in the goose game, from goose to goose

F. J. GARCÍA FRUCTUOSO

**El largo viaje de la embriología médica
De pre-científica y pre-disciplinar a científica y transdisciplinar 174**

*The long journey of medical embryology
From prescientific and predisciplinary to scientific and transdisciplinary*

S. M. ROMA, F. A. PÉREZ, A. E. D'OTTAVIO

INSTRUCCIONES PARA AUTORES / INSTRUCTIONS FOR AUTHORS..... 180

**PROFESIONALES QUE COLABORARON EN LA EVALUACIÓN
DE LOS TRABAJOS DEL PRESENTE VOLUMEN 181**

Professionals that collaborated in evaluation of articles in this volume



NUEVA DIRECCIÓN DE NUESTRA REVISTA

Como director de la Revista Médica de Rosario, experimento la perspectiva que da el paso del tiempo, y ahora me encuentro con que finaliza el período previsto de mi función. Cinco años desde enero de 2016.

El tiempo pasa rápido y fue vivido como muy intenso en conjunto con los miembros del Comité editorial. El día a día parece rutinario, pero si uno aprecia lo que se ha producido en este período, y toma conciencia del esfuerzo que hicieron los generadores de los trabajos científicos, el Comité Editorial, el cuerpo administrativo del Círculo Médico, los responsables de diagramación y compaginación, los auspiciantes, las distintas Comisiones Directivas del Círculo Médico; comprende que para que este emprendimiento centenario de la Revista Médica de Rosario siga siendo una realidad hacen falta horas y horas de trabajo colectivo.

Dije centenario, pero es más que eso, ya que la revista se fundó en 1911. Es una de las más antiguas de Argentina. Tengamos en cuenta que la Prensa Médica Argentina data de 1914, Medicina de Buenos Aires de 1939. Mantenerse no basta, pero es un logro no menor.

En este período vivimos muchas vicisitudes, pero seguimos publicando trabajos originales, revisiones, reseñas, reporte de casos, artículos históricos etc., contenidos que reflejan el esfuerzo de autores, sin los cuales sería imposible la vigencia con que contamos.

Esperamos, y hay motivos para hacerlo, que los próximos años serán mejores y sigamos creciendo en volumen y en presencia en la comunidad científica, cada vez más global.

Un cambio importante ha sido la mejora de la versión en internet con una página que se actualizó con la

incorporación de buscadores, archivo de los artículos en repositorios internacionales y adaptación de la versión electrónica a las exigencias de las publicaciones internacionales. Esto nos dio más presencia, lo que se tradujo en interés de autores de otros países en publicar en la RMR. Como muchas otras publicaciones nos hemos desplazado del papel a la versión electrónica. Esto se ha hecho con poca discusión, pero ha influido en esta decisión una doble vertiente: por un lado, consideraciones de costos operativos que estaban llegando a ser prohibitivos y por otro adaptarnos a las nuevas tecnologías y no quedar rezagados con los métodos de comunicación como se dan actualmente. Hoy en día, incluso las publicaciones más importantes están desalentando progresivamente el uso del papel por motivos no solo económicos, sino también ambientales. El balance de este desplazamiento se consideró positivo por la Comisión Directiva del CMR y el Comité editorial y pensamos que esta nueva modalidad redundará en beneficio del desarrollo de nuestra institución y su publicación.

Se hizo mención del pasado y de las tareas actuales. En cuanto al futuro inmediato, resulta alentador que se va a hacer cargo de la dirección de publicaciones el Dr. Ariel Sánchez, de sobrada experiencia en esta responsabilidad, y un miembro convocante en la comunidad vinculada a la producción de trabajos científicos y médicos. Este es otro de los factores que contribuyen a tener un real y justificado optimismo sobre el futuro de nuestra querida revista.

ALEJANDRO GARCÍA

CITOLOGÍA CERVICOVAGINAL EN MUJERES MAYORES DE 50 AÑOS

MÓNICA F. FODOR*, CÉSAR D. NASIO*, MALVA OLMOS⁺ Y EDUARDO E. ALONSO*

* Patólogos / Cito patólogos del Instituto de Anatomía Patológica de Rosario.

+ Cito tecnóloga del Instituto de Anatomía Patológica de Rosario

Ingresado: 1-10-2020

Aprobado para su publicación: 20-11-2020

Resumen

Objetivo: conocer cuales son los hallazgos citológicos que se presentan en extendidos cérvico-vaginales en una población de mujeres mayores de 50 años, evaluados en una institución privada.

Material y Métodos: En el período comprendido entre enero del año 2000 y diciembre de 2018, sobre un total de 283.682 citologías cérvico-vaginales, se analizaron los resultados obtenidos de las tomas celulares de 78.601 mujeres mayores de 50 años que se recibieron como primer estudio citológico en nuestra institución y se las estratificó por su edad.

Se evaluó la presencia de lesiones cervicales utilizando para su diagnóstico el Sistema Bethesda.

Resultados: Se estudiaron 78.601 extendidos de mujeres mayores de 50 años, hallándose 1.132 (1.44%) con diferentes lesiones y con un rango de edad que osciló entre 50 y 91 años.

Se diagnosticaron 593 (52.38 %) ASC-US, 26 (2.29%) ASC-H, 326 (28.79%) SIL-BG, 106 (9.36%) SIL-AG, 37 (3.27%) SCC, 41 (3.62%) con AGC y 3 AdCA (0.26%).

Conclusión: El 1.44% de las mujeres mayores de 50 años estudiadas en nuestra institución, en un período de 19 años, evidenciaron lesiones cervicales sospechosas, preneoplásicas y neoplásicas, algunas de ellas con carácter infiltrativo; lo que nos permitiría concluir que en este grupo de mujeres sería apropiado extender el período de Screening cérvico-uterino-vaginal.

Palabras claves: mujeres mayores, citología cérvico-vaginal, lesiones del cuello uterino.

CERVICAL SCREENING IN WOMEN OVER 50 YEARS OLD

Abstract:

Objective: To know the cytological findings in cervicovaginal smears from a group of women over 50 years old, tested in a private institution.

Materials and Methods: This study was carried out in the period between January 2000 and December 2018, out of a total of 283,682 cervicovaginal smears, the obtained results of the cellular samples of 78,601 women over 50 years old that were received as a first cytological study in our institution, and they were analyzed and stratified according to their age.

The presence of cervical lesions was evaluated by using the Bethesda System.

Results: In this study 78,601 smears of women over 50 years old were studied, where 1,132 (1.44%) different lesions were found, in women between 50 and 91 years old.

593 (52.38%) ASC-US, 26 (2.29%) ASC-H, 326 (28.79%) L-SIL, 106 (9.36%) H-SIL, 37 (3.27%) SCC, 41 (3.62%) AGC and 3 (0.26%) AdCa were diagnosed.

Conclusion: 1.44% of the women over 50 years old studied in our institution, in a 19-year period, showed suspicious cervical lesions, both pre-neoplastic and neoplastic, some of them with infiltration characteristics; which would allow us to conclude that in this group of women it would be appropriate to extend the period of cervical screening.

Key Words: *Cervical screening, Women over 50 years old, cervical lesions.*

Introducción

La citología cérvico-vaginal, introducida en 1943, ha permanecido como el método más efectivo para la detección y prevención del carcinoma del cuello uterino, siendo una técnica rápida, mínimamente invasiva y económica. Como es bien sabido se basa en la detección de células anómalas.

Este test de screening identifica mujeres en etapas tempranas de la enfermedad, permite la intervención terapéutica de las lesiones preinvasoras y previene la enfermedad severa o invasora.

El cáncer del cuello uterino representa la segunda causa de muerte por cáncer en mujeres, entre los 35 y 64 años, a nivel mundial. En la Argentina se diagnostican alrededor de 5.000 casos nuevos por año y mueren 1.800 mujeres por esta enfermedad.^{1,2}

En la bibliografía existe escaso número de estudios que evalúen los hallazgos citológicos de Lesiones Cervicales Escamosas y Glandulares en mujeres mayores de 50 años.

Esto suele ser un problema de salud pública, fundamentalmente para el manejo de los programas de detección de patología cérvico-vaginal en relación a la edad de cobertura. En la actualidad existen varios programas que solo incluyen mujeres hasta los 45 o 50 años.³

El presente estudio, ha sido realizado en una institución privada de Anatomía Patológica que analiza anualmente un número elevado de citologías ginecológicas. Registramos cuantas lesiones estuvieron presentes en la citología exfoliativa cervical de mujeres mayores de 50 años, utilizando el Sistema Bethesda,⁴⁻⁹ como fuera planteado desde sus comienzos, hasta las nuevas versiones del mismo, incluyendo el Proyecto L.A.S.T.^{10,11}

Material y Método

En el periodo comprendido entre enero de 2000 y diciembre de 2018, es decir durante 19 años, se estudiaron 78.601 citologías cérvico-vaginales en mujeres mayores de 50 años.

Para que no exista repetición de los estudios, la selección se realizó teniendo en cuenta el número de do-

cumento y los casos fueron separados en cuatro⁴ grupos según décadas.

Las muestras citológicas fueron procesadas según técnica habitual y el criterio citológico utilizado para el diagnóstico de los extendidos fue el establecido por el Sistema Bethesda que fuera desarrollado como un sistema de diagnóstico, con terminología uniforme, proveyendo de una guía clara para el manejo clínico de las pacientes.

Por ello para la interpretación de los extendidos usamos siete⁷ tipos lesionales. Atipia en Células Escamosas de Significado Indeterminado (ASC-US), Atipia en Células Escamosas que podrían corresponder a Lesión Intraepitelial de Alto Grado (ASC-H), Lesión Intraepitelial Escamosa de Bajo Grado (L-SIL) que incluye Condiloma plano y Neoplasia Intraepitelial Grado I (CIN I), Lesión Intraepitelial Escamosa de Alto Grado (H-SIL) que incluye Neoplasia Intraepitelial Cervical Grado II (CIN II) y Neoplasia Intraepitelial Cervical Grado III (CIN III), Carcinoma Escamoso (SCC), Atipia en Células Glandulares (AGC) y Adenocarcinoma (AdCa)*. (*Las siglas usadas derivan del idioma inglés por uso habitual)

Resultado

Durante el periodo del enero de 2000 a diciembre del 2018 sobre un total de 283.682 mujeres estudiadas se registraron 78.601 (27,71%) estudios citológicos cérvico-vaginales en mujeres mayores de 50 años. De ellos se extractaron 1.132 (1,44%) extendidos de pacientes que poseían lesiones sospechosas, pre-neoplásicas o neoplásicas.

Tabla I. Total de estudios cérvico-vaginales realizados en nuestra institución en el periodo 2000/2018, relacionados con la cantidad de estudios en mujeres mayores de 50 años y con aquellas que presentaron lesión cervical.

Total de estudios citológicos realizados en 19 años (2000/2018)	Total de estudios en mujeres >50 años	Estudios con lesión en mujeres >50 años
283.682.-	78.601 (27,71%)	1.132 (1,44%)

El detalle de los 1.132 casos analizados, sobre el total de los 78.601 estudios citológicos, correspondieron 593 (0,75%) a ASC-US, 26 (0,03%) a ASC-H, 326 (0,41%) a L-SIL, 106 (0,13%) a H-SIL, 37 (0,04%) a SCC, 41 (0,05%) a AGC y 3 (0,003%) a AdCa.

Tabla II. Lesiones observadas en las 78.601 mujeres mayores de 50 años estudiadas.

Tipo de lesión	Cantidad de casos presentes en las 78.601 mujeres mayores de 50 años	%
ASC-US	593.-	0,75%
ASC-H	26.-	0,03%
L-SIL	326.-	0,41%
H-SIL	106.-	0,13%
SCC	37.-	0,04%
AGC	41.-	0,05%
AdCA	3.-	0,003%

Mientras que al analizar de manera independiente el total absoluto de los 1.132 casos con lesión, les co-

rrespondió el 52,38% a ASC-US, el 2,29% a ASC-H, el 28,79% a L-SIL, el 9,38% a H-SIL, el 3,27% a SCC, el 3,63% a AGC y finalmente el 0,26% a AdCa.

Tabla III. Incidencia de lesiones cervicales en 1.132 mujeres mayores de 50 años.

Tipo de lesión	Lesiones en 1.132 mujeres con patología cervical detectada	%
ASC-US	593.-	52,38%
ASC-H	26.-	2,29%
L-SIL	326.-	28,79%
H-SIL	106.-	9,36%
SCC	37.-	3,27%
AGC	41.-	3,62%
AdCA	3.-	0,26%

El rango etario estaba comprendido entre los 50 y 91 años, si bien la mayoría de las lesiones predominaron en el grupo entre los 50 y los 69 años (92,35%); pero entre los 50 y los 79 años llegaron a representar el 98,97%.

Tabla IV. Distribución por edad de 1.132 mujeres mayores de 50 años, con lesiones cérvico-vaginales.

1.132 Mujeres	50-59 años	60-69 años	70-79 años	+80 años
ASC-US	390	157	40	6
ASC-H	16	9	1	0
L-SIL	258	63	5	0
H-SIL	60	34	11	1
SCC	12	10	13	2
AGC	20	13	5	3
AdCA	2	1	0	0
TOTAL	758 (67,00%)	287 (25,35%)	75 (6,62%)	12(1,06%)

Discusión

En cada etapa de la vida, el aparato reproductor femenino posee fisiología hormono-funcional variada; esto determina una permanente modificación morfológica expresada claramente en los extendidos cérvico-vaginales. Es precisamente esa versatilidad la que condiciona una mayor predisposición y por ende favorece diferentes patologías.

Es conocido que existe un incremento de in-

fecciones en el grupo etario de mujeres con mayor edad, como consecuencia del gran cambio hormonal de este periodo pudiendo representar un importante co-factor detonante para patologías con mayor gravedad que las infecciosas, como el cáncer del cuello del útero.¹²⁻¹³

El estudio citológico anual tiene alta predictibilidad clínica y es un arma muy efectiva en el diagnóstico de patologías cervicales.

Diferentes programas de screening cervical, en algunos países, están cambiando la citología convencional por la citología en base líquida, e incluso algunos incluyen los test de HPV desde el inicio de la detección.¹⁴

Numerosas y variadas anomalías citológicas se identifican con la citología meses o años antes que una lesión neoplásica progrese, permitiéndonos actuar previo a que adquieran mayor agresividad.¹³

Existe pobre consenso e incluso mínimas evidencias sobre a que edad se debe suspender el testeo citológico cervical; más aún y teniendo en consideración la expectativa de vida actual, posiblemente sería apropiado continuar la detección de patología cervical después de los 65 años.¹⁵⁻¹⁷

Es debido a ello, que en el presente trabajo nos preguntamos si se justifica continuar con controles citológicos periódicos en mujeres de edades avanzadas.

Respondiendo parcialmente a esta pregunta la Asociación Española de Patología y Colposcopia Cervical, la Asociación Española de Citología, la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO) y la Sociedad Española de Anatomía Patológica (SEAP) recomiendan mantener los estudios hasta los 65 años.

Por otra parte, la Federación Internacional de Patología y Colposcopia Cervical, junto a organismos como la Agencia Internacional en Investigación del Cáncer (IARC), recomiendan hacer citologías regulares solo hasta los 55 años.¹⁸

La IARC, en su reunión de expertos llevada a cabo en el año 2004 concluyó que el tamizaje cada tres o cinco años permite reducir la incidencia del cáncer del cuello uterino en por lo menos un 80% y que no hay evidencias que el tamizaje anual, en cualquier grupo de edad, resulte en una mayor efectividad en la reducción de la incidencia o mortalidad por esta causa. Aunque, a nuestro entender, depende del riesgo poblacional de contraer cáncer del cuello del útero.¹⁸

En nuestro medio el Proyecto para el mejoramiento del Programa de Prevención de Cáncer de Cuello Uterino (Argentina 2008), analizando el programa nacional y diferentes programas provinciales, avalado por la OPS y por OMS, sugiere realizar tamizaje hasta los 64 años, pero describe que la mayoría de los programas provinciales establecen edades muy inferiores y además con un testeo poblacional sumamente reducido.¹⁹

Como organizaciones rectoras, la Organización Panamericana para la Salud (OPS) establece que se deben estudiar todas las mujeres entre los 25 y 65 años y

la Organización Mundial de la Salud (OMS) no indica un rango de edad, sino que propone que la totalidad de las mujeres deben realizar el estudio citológico cérvico-vaginal.

A pesar de ello numerosos programas y/o campañas en nuestro país y en varios países latinoamericanos plantean controles solo hasta los 50 años.

Creemos que el presente trabajo podría añadir luz sobre este tema controversial, ya que podríamos sugerir mantener exámenes citológicos más allá de los 50 años y esto sería una estrategia eficaz para prevenir el cáncer cervical en las mujeres de mayor edad.²⁰

Los ginecólogos, patólogos y citopatólogos estamos concientizados en ampliar el rango de edad para este estudio, aunque y como mencionáramos, la mayoría de las campañas y de los programas de prevención de países en desarrollo no lo contemplan. Siempre basándose en razones económicas, de costos, sin tener en cuenta el beneficio de la prevención y sin evaluar que aquellas que desarrollan una neoplasia cervical invasora representarán costos más elevados.

Al ser nuestra institución una entidad privada, la mayoría de las mujeres que a ella concurren suelen tener controles citológicos periódicos, en nuestro instituto o en otros servicios de Anatomía Patológica, en su mayoría privados. Esto implica que este grupo poblacional podría tener menor riesgo de padecer cáncer cérvico-vaginal.

Sin embargo, en el periodo de 19 años encontramos sobre un total de 283.682 citologías, 78.601 (27,7%) de ellas correspondieron a mujeres mayores de 50 años de edad y 1.132 (1,44%) presentaron diferentes lesiones en el cuello uterino, siendo este un número significativo que debe ser analizado de manera exhaustiva.

No resulta inusual que aproximadamente la mitad de los casos que poseían lesión, el 52,38% fueron diagnosticados como ASC-US. En innumerables ocasiones, suele ser consecuencia de modificaciones citológicas que presentan las células escamosas provocadas por variaciones hormonales propias de esta etapa de la vida o por una interpretación errónea de alteraciones reparativas o reactivas secundarias a diferentes toxas. De todas formas, representan el 0,21% del total de citologías cérvico-vaginales estudiadas por nosotros en este periodo, siendo este un porcentaje internacionalmente aceptable para el diagnóstico de ASC-US en una población general.^{21,22}

El segundo lugar en frecuencia la ocupan los L-

SIL (28,79%), aunque solo representan el 0,41% del grupo de mujeres mayores de 50 años. Su presencia depende probablemente de infecciones tardías con el HPV, de prolongación en el tiempo de un virus con baja progresión o con diferentes momentos evolutivos de la mencionada afectación viral.

Resulta llamativa la alta incidencia de H-SIL y de CARC (9,36% y 3,27%) de mujeres adultas de una población que debería o que supuestamente ha tenido controles citológicos periódicos.

En relación a las alteraciones citológicas de las células glandulares (AGC) las que representan el 3,62%, pensamos que al igual que los ASC-US muchas de ellas son dependientes de las modificaciones hormonales antes mencionadas y no resultan en verdaderas lesiones neoplásicas o preneoplásicas.

Los ADCA detectados son escasos, más aún si uno piensa en el incremento de neoplasias endometriales en el grupo de mujeres premenopáusicas y menopáusicas. De todas maneras, esto es coincidente con diferentes publicaciones en las que la tasa de detección de neoplasias glandulares por citología cérvico-vaginal es baja.

Con respecto a la distribución por edad de las mujeres con lesiones cervicales, observamos que el 67% de

ellas se encontraban entre los 50 y los 59 años de edad y que el 25,35% entre los 60 y 69 años. Pero si prolongáramos el estudio citológico hasta los 79 años, tendríamos el 98,97% de las lesiones.

Creemos que estos resultados son de suma importancia para el diseño de programas de detección de lesiones del cuello uterino, fundamentalmente en poblaciones de riesgo.

Finalmente, queremos resaltar que el 1,44% de las mujeres mayores de 50 años estudiadas en nuestra institución evidenciaron lesiones cervicales sospechosas, preneoplásicas y neoplásicas.

Basados en nuestros hallazgos y en algunas conclusiones planteadas en la bibliografía consultada, pensamos que aquellas mujeres mayores de 50 años que realizaron 2 extendidos citológicos anuales consecutivos, los que fueron negativos para células neoplásicas, deberían tener nuevos controles cada 2 ó 3 años, al menos hasta los 65 años de edad. Este esquema podría ser diferente para algunos sistemas de salud pública nacionales y/o provinciales, dependiendo del riesgo poblacional de contraer cáncer del cuello uterino, extendiendo el testeo más allá de los 65 años.

Referencias:

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, *Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC Cancer Base No. 11* [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013.
2. Programa Nacional de Prevención de Cáncer Cervicouterino. *Datos epidemiológicos*. Buenos Aires: Ministerio de Salud de la Nación; 23 oct 2015.
3. Sánchez-Zamora R, Vera-Gaspar D, Álvarez-Goris M del P y col. *Correlación Histocitológica y Colposcópica en Pacientes en Transición a la Menopausia*. Ginecol Obstet Mex 84:65-71, 2016.
4. National Cancer Institute Workshop. *The 1988 Bethesda System for Reporting Cervical/vaginal Cytologic Diagnoses*. JAMA 262:931-34, 1989.
5. Kurman RJ, Solomon D (Eds). *The Bethesda System for Reporting Cervical/vaginal Cytologic Diagnoses. Definitions, criteria, and explanatory notes for terminology and specimen adequacy*. New York: Springer-Verlag, 1994.
6. Solomon D, Nayar R (Eds). *The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology. Definitions, criteria, and explanatory notes*. New York: Springer-Verlag, 2004.
7. Nayar R, Wilbur D. *The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology Definitions, Criteria, and Explanatory Notes Third Edition*. New York: Springer-Verlag, 2015.
8. Nayar R, Wilbur D. *The Pap Test and Bethesda 2014 "The reports of my demise have been greatly exaggerated"*. Acta Cytologica 59: 121-132, 2015.
9. Nayar R and Wilbur D. *The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology: a historical perspective*. Acta Cytologica 61: 359-372, 2017.
10. Darragh TM, Colgan TJ, Cox JT, Heller DS y col. *The lower anogenital squamous terminology standardization*

- project for HPV-associated lesions: background and consensus recommendations from the College of American Pathologists and the American Society for Colposcopy and Cervical Pathology.* Int J Gyne Patho 32: 76–115, 2013.
11. Darragh TM, Colgan TJ, Cox JT y col. *The Lower Anogenital Squamous Terminology Standardization Project for HPV-Associated Lesions: background and consensus recommendations from the College of American Pathologists and the American Society for Colposcopy and Cervical Pathology.* Arch Pathol Lab Med 136: 1266-1297, 2012.
 12. Sánchez-Hernández J A, Rebollo-Ramírez MF, Paulin-Badillo JA y col. *Estudio de Frotis Citológicos en Pacientes con y sin Menopausia.* Rev Cienc Biomed 2: 210-217, 2011.
 13. Troncone G and Gupta P. *Cytologic Observations Preceding High Grade Squamous Lesions.* Acta Cytologica 39: 659-662, 1995.
 14. Arrossi S, Thouyaret L, Paul L. *Prevención del cáncer cérvico-uterino: recomendaciones para el tamizaje, seguimiento y tratamiento de mujeres en el marco de programas de tamizaje basados en el test de VPH: actualización 2015;* 1a ed. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Instituto Nacional del Cáncer, 2015.
 15. Castanon A, Landy R, Cuzick J y col. *Cervical Screening at Age 50–64 Years and the Risk of Cervical Cancer at Age 65 Years and Older: Population-Based Case Control Study.* PLoS Med 11: 1001585, 2014.
 16. Rustagi AS, Kamineni A, Weiss NS. *Point: cervical cancer screening guidelines should consider observational data on screening efficacy in older women.* Am J Epidemiol 178: 1020–1022, 2013.
 17. Kamineni A, Weinmann S, Shy K, Glass A, Weiss N. *Efficacy of screening in preventing cervical cancer among older women.* Cancer Causes Control 24: 1653–
 18. Kamineni A, Weinmann S, Shy K, Glass A, Weiss N. *Efficacy of screening in preventing cervical cancer among older women.* Cancer Causes Control 24: 1653–1660, 2013.
 19. IARC-WHO. *Handbooks of Cancer Prevention. Vol 10: Cervix Cancer Screening.* Lyon: IARC Press; 2005.
 20. Arrossi S. *Proyecto para el Mejoramiento del Programa Nacional de Prevención del Cáncer de Cuello Uterino en Argentina. Informe Final del Diagnóstico de Situación del Programa Nacional y de Programas Provinciales.* 1era. ed. Buenos Aires: Organización Panamericana de la Salud – OPS, 2008.
 21. Rositch AF, Silver MI, Gravitt PE . *Cervical Cancer Screening in Older Women: New Evidence and Knowledge Gaps.* PLoS Med 11(1): e1001586. doi:10.1371/journal.pmed.1001586, 2014.
 22. Mónica Fodor, César D. Nasio y Eduardo E. Alonso. *Citología cervicovaginal: implicancia de la interpretación citológica de atipia de células escamosas (ASC).* Revista Médica de Rosario. Vol 75, 55-59, 2009.
 23. Gravitt PE, Rositch AF, Silver MI y col. *A cohort effect of the sexual revolution may be masking an increase in human papillomavirus detection at menopause in the United States.* J Infect Dis 207: 272–280, 2013.

“En el campo de la investigación el azar no favorece más que a los espíritus preparados”

LOUIS PASTEUR (1822-2895)

“Los veterinarios lo tienen más fácil. Por lo menos, no son desorientados por las opiniones de sus pacientes”.

LOUIS PASTEUR (1822-2895)

CORRELACIÓN DEL FILTRADO GLOMERULAR CON LA ECUACIÓN CKD-EPI EN PACIENTES CON RIÑÓN HIPERFILTRANTE

MARÍA MALÉN PIJOÁN*

Especialista Jerarquizada y Consultor en Urología.

Especialista en Andrología.

Dra. en Medicina.

Instituto Metropolitano de Urología, Rosario, Santa Fe, Argentina. Bv. Oroño 1483. CP 2000. Tel.: + 54 9 0341 4896464.

Recibido: 02-05-2020

Aprobado para publicación: 21-09-2020

Resumen

La estimación de la filtración glomerular es una variable de extensa utilización clínica y posee una importancia trascendental respecto a una amplia toma de decisiones. Entre ellas, el ajuste de la dosis de fármacos debe ser adaptado a modificaciones del valor de la filtración glomerular ya que dosis fuera del rango terapéutico conducen a concentraciones plasmáticas que se alejan del objetivo del tratamiento. La disminución de la filtración glomerular puede ocasionar dosis supra óptimas de un fármaco dado ocasionado mayor probabilidad de efectos adversos graves, incluso potencialmente fatales. Es por esta razón que la disminución de la dosis de antibióticos se efectúa según el valor de la filtración glomerular obtenido por fórmulas predictivas como la de Cockcroft y Gault. Sin embargo, hasta la fecha, no existe ninguna fuente académica que proponga incrementar la dosis de antibióticos ante un incremento de la filtración glomerular. Dentro de las fórmulas predictivas figuran una amplia variedad y todas han sido testeadas en la clínica a excepción de la fórmula CKD-EPI. Ninguna de las fórmulas citadas posee buena correlación con altos valores de filtración glomerular salvo la CKD-EPI que no ha sido estudiada en este aspecto. El análisis de la validez de la fórmula CKD-EPI en pacientes con tasa de filtración glomerular aumentado (riñón hiperfiltrante) puede aportar un dato de suma importancia que podría contribuir a modificar el tratamiento y promover su optimización. Los resultados en la muestra poblacional analizada constituida por 31 pacientes y tras el análisis estadístico no se encuentra una correlación entre los valores de clearance de creatinina de riñones hiperfiltrantes determinada por orina de 24 horas con los valores correlativos estimados por las fórmulas CKD-EPI y MDRD.

Palabras clave: Velocidad de filtración glomerular, MDRD, CKD-EPI.

CORRELATION OF GLOMERULAR FILTRATE WITH CKD-EPI EQUATION IN PATIENTS WITH RENAL HYPERFILTRATION

Abstract:

The estimation of glomerular filtration is a variable of extensive clinical use and has a transcendental importance regarding a broad decision making. Among them, the adjustment of the drug dose must be adapted to modifications of the glomerular filtration value, since doses outside the therapeutic range result in plasma concentrations that move away from the treatment objective. Decreased glomerular filtration may result in supra-optimal doses of a given drug causing increased likelihood of

*mpijoan@intramed.net

serious, even potentially fatal, adverse effects. It is for this reason that the decrease in antibiotic dose is made according to the value of glomerular filtration obtained by predictive formulas such as Cockcroft and Gault. However, to date, there is no academic source that proposes increasing the dose of antibiotics in the face of increased glomerular filtration. Predictive formulations include a wide variety and all have been tested in the clinic with the exception of the CKD-EPI formula. None of the mentioned formulas has a good correlation with high values of glomerular filtration except the CKD-EPI that has not been studied in this aspect. The analysis of the validity of the CKD-EPI formula in patients with increased glomerular filtration rate (hyperfiltrating kidney) may provide a very important data that could contribute to modify the treatment and promote its optimization.

The results in the analyzed population sample constituted by 31 patients and after the statistical analysis no correlation was found between the values of creatinine clearance of hyper filtered kidneys from 24 hours urine with the correlative values estimated by the CKD-EPI and MDRD formulas.

Keywords: *Glomerular filtration velocity, MDRD, CKD-EPI.*

Introducción

Un concepto emergente en el ámbito de la nefrología es el de riñón hiper-filtrante (RH). Éste hace referencia al incremento de la velocidad o tasa de filtración glomerular (TFG) y es detectado mayoritariamente en pacientes con patología crítica. Una variable de suma controversia es la estimación de la TFG en este particular grupo de pacientes. Históricamente se han utilizado diferentes métodos para poder estimar la TFG; clínicamente el método más utilizado es el clearance de creatinina, método que requiere recolección de orina de 24 horas.

El uso de ecuaciones para estimar la TFG basadas en la creatinina sérica (Crs) provee una evaluación más segura comparada con la determinación de la Crs sola, ya que ésta última es influenciada por la ingesta dietética de creatinina, la generación muscular, la secreción tubular mediante transportadores de cationes y aniones orgánicos y la eliminación digestiva extrarrenal. Estos factores son conocidos como “determinantes no-TFG”.

Las ecuaciones que estiman la TFG son desarrolladas utilizando métodos de regresión logística en situaciones estables de Crs y con combinación de variables clínicas y demográficas que incluyen los “determinantes no-TFG”. Las ecuaciones que utilizan la Crs son más confiables comparadas con la determinación de la Crs sola.

La determinación analítica de creatinina se realiza por dos métodos diferentes: los colorimétricos y los enzimáticos o cinéticos. Los métodos colorimétricos se basan en la reacción de la creatinina con el picrato al-

calino en medio tamponado (reacción de Jaffé), previamente desproteinizado con ácido pícrico obteniéndose un cromógeno rojo que es medido por espectrometría a 510 nm.

Una variedad de sustancias presentes en plasma, denominados pseudocromógenos, tales como glucosa, proteínas, ácido ascórbico, cetoácidos, piruvato y ácido úrico reaccionan con el ácido pícrico ocasionando una sobreestimación de la concentración de creatinina. A su vez, concentraciones elevadas de bilirrubina, hemoglobina fetal y hemoglobina (presente en muestras hemolizadas) enmascaran el color desarrollado por la reacción ocasionando una infraestimación de su concentración. Los métodos enzimáticos presentan menos interferencias que los de Jaffé, aunque no están totalmente exentos de las mismas, particularmente, las debidas a concentraciones elevadas de bilirrubina.

Así, las fuentes de error en la estimación de la TFG a partir de la Crs incluyen 1) condiciones clínicas fuera de situaciones estables, 2) determinantes no-TFG de la Crs, 3) error de medición a altos valores de TFG y 4) interferencias analíticas en la medición de la Crs. La estimación de la TFG es menos precisa con valores altos de TGF respecto a valores bajos.

Se han desarrollado numerosas ecuaciones para estimar la TFG o ClCr en adultos basadas en la creatinina, sexo, edad, raza y superficie corporal como dato de producción endógena de creatinina. Las ecuaciones que poseen mayor exactitud son aquellas que fueron diseñadas utilizando determinaciones de Crs con trazabilidad

respecto al método estándar de referencia internacional (espectrometría de masas por dilución isotópica IDMS). De éstas, solo las ecuaciones MDRD (Modification of Diet in Renal Disease), la CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) y las modificaciones respectivas fueron diseñadas bajo dicha metodología. Las ecuaciones de Cockcroft – Gault y de otros autores fueron desarrolladas previamente a la existencia de determinaciones analíticas internacionales y no pueden ser reformuladas las determinaciones de creatinina estandarizadas.

La ecuación de MDRD fue desarrollada por Levey y col. en el año 1999 como resultado de un análisis retrospectivo del estudio “Modification of Diet in Renal Disease”, cuyos objetivos fueron mejorar la exactitud de la fórmula de CockcroftGault y estimar el filtrado glomerular y no el clearance de creatinina.

Se desarrolló a partir de una población de 1070 individuos adultos, de ambos sexos, con predominio de raza blanca y afectos de enfermedad renal crónica (ERC) y se utilizó como medida del filtrado glomerular el clearance de ^{125}I otalamato. La ecuación, conocida como MDRD₆ es el resultado de un análisis de regresión múltiple en el que intervinieron seis variables (concentraciones séricas de urea, creatinina y albúmina, edad, sexo y raza). Un año después, el mismo grupo publicó una versión abreviada de la fórmula con cuatro variables (MDRD₄) que no precisa de la concentración sérica de urea ni albúmina, manteniendo la misma eficacia diagnóstica que la fórmula original, pero de más fácil aplicación. Los laboratorios clínicos que utilicen métodos con trazabilidad respecto a IDMS deben utilizar la ecuación desarrollada a partir de la revaloración de la ecuación MDRD₄ denominada MDRDIDMS; los laboratorios que utilicen métodos sin trazabilidad respecto al método de referencia deben utilizar la ecuación de MDRD₄. La ecuación MDRD es actualmente recomendada por el NKDEP (National Kidney Disease Education Program) y por el Department of Health del Reino Unido para informar la TFG calculada utilizando Crs, sexo, edad y raza.

Sin embargo, debido a la imprecisión para informar altos valores de TFG, el NKDEP recomienda que valores mayores a $60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ utilizando la ecuación MDRD, no sean informados de manera cuantitativa. La ecuación CKD-EPI fue desarrollada en el año 2009, utiliza las mismas cuatro variables de la ecuación MDRD y muestra menos sesgo (especialmente para valores altos de TFG) y mayor precisión.

La ecuación de Cockcroft-Gault fue publicada en 1976 y ha sido habitualmente utilizada en el ajuste de dosis de fármacos. Se desarrolló para valorar el clearance de creatinina a partir de una población de 236 individuos adultos, de edades comprendidas entre 18 y 92 años, mayoritariamente de sexo masculino y con un valor medio de aclaramiento de creatinina de $72,7 \text{ ml/min}$. Para la obtención de la ecuación se utilizó un análisis de regresión en el que intervinieron como variables la concentración sérica de creatinina, el aclaramiento de creatinina, la edad y el peso.

Existen ciertas consideraciones a tener en cuenta con el uso de las ecuaciones en relación al valor del filtrado glomerular.

1) Con valores de ClCr inferiores a $15 \text{ ml/min/1,73m}^2$, las ecuaciones (en especial la de Cockcroft y Gault) sobrestiman el filtrado.

2) Presentan mayor exactitud diagnóstica para valores de filtrado glomerular entre 15 y $60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ (estadios ERC 3 y 4) en especial MDRD,

3) Con valores entre 60 y $90 \text{ ml/min/1,73m}^2$, el comportamiento de las ecuaciones es variable en función del tipo de población estudiada y del método de creatinina utilizado.

4) En la población sana (filtrado glomerular igual o superior a $90 \text{ ml/min/1,73m}^2$ y en pacientes con nefropatía diabética incipiente con hiperfiltración, las ecuaciones infraestiman el valor real del filtrado (en particular la MDRD).

5) Para cualquier valor de filtrado glomerular, las ecuaciones MDRD y CKD-EPI son más precisas que la ecuación Cockcroft-Gault.

Material y método

El diseño metodológico de este estudio es longitudinal y observacional.

Se estudiaron pacientes internados en unidad de terapia intensiva con estadía prevista mayor de 24 horas y no hayan mostrado deterioro actual de la función renal ni antecedentes de insuficiencia renal aguda ni crónica.

Se incluyeron todos los pacientes en quienes se constató una hiperfiltración glomerular definida como un valor de clearance de creatinina obtenido por recolección de orina en 24 horas mayor a $139 \text{ ml/min/1,73 m}^2$.

Los pacientes menores de 18 años, embarazadas y los que posean diagnóstico de potenciales causas de insuficiencia renal fueron excluidos.

En cada paciente se obtuvo a diario una muestra de sangre venosa obtenida por punción de vena periférica y orina de 24 horas obtenida por recolección de la misma en brocal.

El volumen de muestra era de 5 ml. para tubos de determinación analítica utilizando el mismo procedimiento diario que se realiza habitualmente en la unidad de terapia intensiva.

La tasa de filtración glomerular se obtuvo mediante el clearance de creatinina estimado por la siguiente fórmula:

$$\text{VFG (ml/min)} = \frac{\text{Vo (ml/min)} \times [\text{Sp}]_o \text{ (mg/ml)}}{[\text{Sp}]_p \text{ (mg/ml)}}$$

V0: diuresis en orina de 24 horas, [Sp]o: concentración urinaria de creatinina y [Sp]p: concentración plasmática de creatinina.

El valor del clearance de creatinina mediante la fórmula MRDR4 se basa en la siguiente ecuación: **TFG estimada = 186 x (creatinina)-1,154 x (edad)-0,203 x (0,742 si mujer) x (1,210 si es de raza negra)**

El valor del clearance de creatinina mediante la fórmula MRDR6 se basará en la siguiente ecuación: **TFG estimada = 141 x min (creatinina sérica/k,1) a x max (creatinina sérica/k, 1)-1.209 x 0,993edad x 1.018 (si es mujer) x 1.159 (si es de raza negra)**

K: adquiere valor de 0,7 para mujeres y 0,9 para hombres; a: es -0,329 para mujeres y -0,411 para hombres; min: mínimo de creatinina/k o 1; max: máximo de creatinina/k o 1.

El protocolo fue sometido en consideración por el Comité de Docencia e Investigación Interdisciplinario

del Hospital de Emergencias "Dr. Clemente Álvarez" (HECA).

El procesamiento de datos se realizó conforme a las variables involucradas utilizando el método ANOVA y el coeficiente de correlación de Spearman y de Pearson para los datos parámetro y no paramétricos según corresponda o existan modificaciones inesperadas.

Resultados

Se reclutaron 31 pacientes con cifras de velocidad de filtración glomerular mayor a 140 ml/min. Se calcularon los valores mediante la utilización de las fórmulas CKD-EPI y MDRD obteniéndose los siguientes resultados:

Tabla I.

Sexo	Frecuencia	Porcentaje
F	14	45,2
M	17	54,8
Total	31	100,0

Tabla II. Estadísticos descriptivos.

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desvío estándar
Edad	31	17	74	47,9	13,8

Tabla III. Estadísticos descriptivos.

	Media	Desviación típica	N
MDRD4	150,6	56,7	31
CKDEpi	114,9	22,7	31

Tabla IV. Correlaciones.

		MDRD4	CKDEpi
MDRD4	Coefficiente de correlación	1,000	,874**
	Sig. (bilateral)	.	,000
	N	31	31
Rho de Spearman	Coefficiente de correlación	,874**	1,000
	Sig. (bilateral)	,000	.
	N	31	31

**La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral).

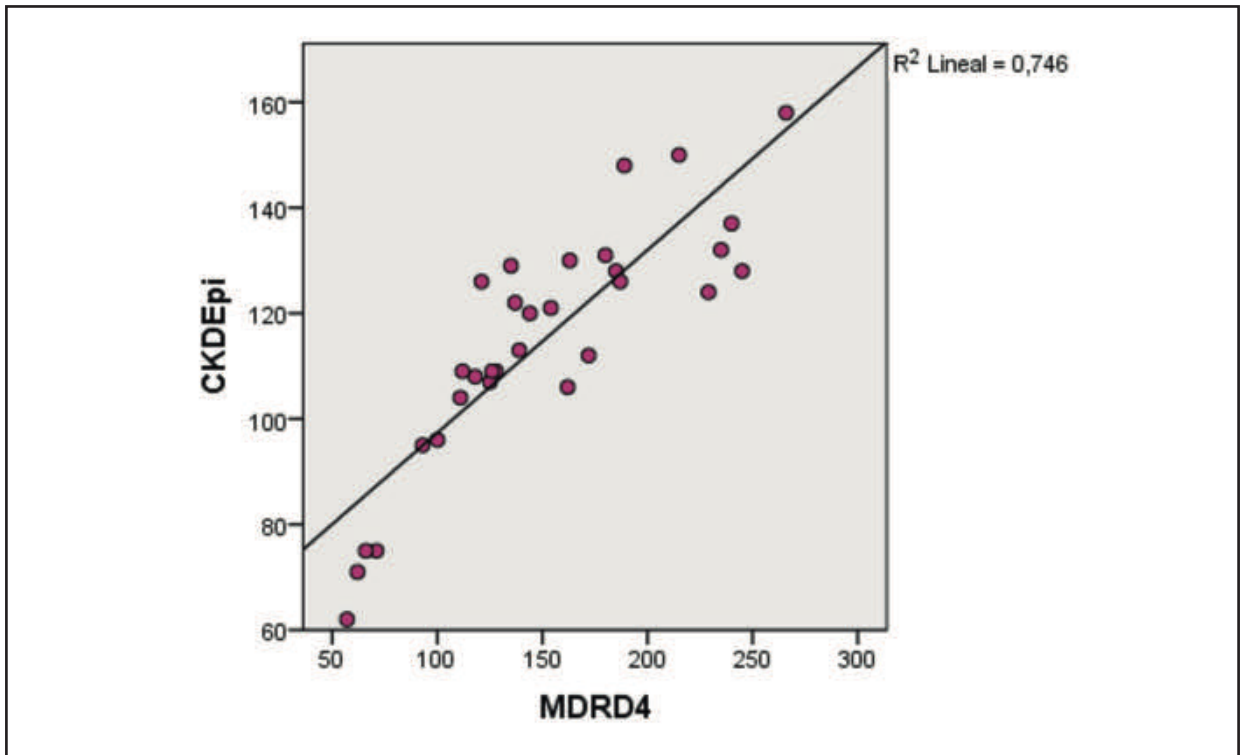


Figura 1.

El análisis inicial muestra una disparidad entre los valores calculados de la velocidad de filtración glomerular mediante orina de 24 horas con los valores estimados mediante la utilización de la fórmula CKD-EPI.

Más aún, se observa una falta de correlación positiva entre los valores encontrados utilizando las fórmulas CKD-EPI y la MDRD.

Del análisis comparativo de estas dos fórmulas se constata mejor correlación entre los valores obtenidos con la fórmula MDRD y el filtrado glomerular estimado por orina de 24 horas respecto a la relación de los datos obtenidos por la fórmula CKD-EPI con éste último.

Es importante considerar que la utilización de ecuaciones para estimar el filtrado glomerular encuentra varias limitaciones que deben ser siempre tenidas en cuenta. Una importante variable es que la concentración sérica de creatinina sea estable, motivo por el cual no deben ser utilizadas en el contexto de una enfermedad renal aguda, en fases de recuperación o en la exacerbación de una enfermedad renal crónica. En ciertas entidades clínicas, tales como malnutrición, vegetarianos, suplementación con creatina o creatinina,

alteraciones importantes en la masa muscular (amputaciones, pérdida de masa muscular, enfermedades musculares, parálisis), índice de masa corporal inferior a 19 kg/m² o superior a 35 kg/m², hepatopatía grave, edema generalizado o ascitis, embarazo, evaluación de potenciales donantes de riñón y fármacos con elevada toxicidad y de eliminación por vía renal, el filtrado glomerular no debe ser estimado mediante el empleo de ecuaciones sino mediante el ClCr con orina de 24 horas o por la administración de algún marcador exógeno. Una última variable de importante trascendencia es la falta de estandarización de los métodos de medida de la creatinina y de los diferentes grados de inexactitud, imprecisión y susceptibilidad a interferencias de los mismos.

Hasta el día de la fecha, la estimación de la TFG en pacientes críticos y, particularmente en pacientes con riñón hiperfiltrante, no ha sido estimada con la ecuación CKD-EPI, ecuación que mostró mayor exactitud en pacientes con TFG disminuida.

En base a los datos obtenidos la estimación de la filtración glomerular en riñones hiperfiltrantes no podría ser estimada por fórmulas predictivas.

Discusión

La estimación de la tasa de filtración glomerular es un dato analítico de suma importancia en la práctica clínica diaria. La determinación más exacta hasta la fecha es mediante la recolección de orina de 24 horas. El incremento de los valores de dicha variable no se encuentra sistemáticamente establecido, a diferencia de la disminución de la misma, motivo que puede conducir a erróneas interpretaciones no solo en la fisiopatología del cuadro clínico sino a su correcto y oportuno tratamiento.

El tratamiento antibiótico, uso de drogas vasopresoras y drogas para sedación y analgesia son pilares trascendentales en el tratamiento de pacientes críticos, en especial en los politraumatizados y sépticos. La reacción del organismo frente a una injuria severa es el desencadenamiento de una respuesta inflamatoria generalizada junto a intervenciones invasivas resulta en un cuadro particular que raramente es encontrado en otras situaciones clínicas. Frecuentemente, la disminución de la función de cualquier órgano en particular es de gran atención y centro de la terapéutica instituida. Sin embargo, el incremento de la performance de un órgano dado es habitualmente menos preocupante, basado en la idea que la hiperfunción tiene pocas probabilidades de generar reacciones adversas. No obstante el incremento de la TGF puede ocasionar serias alteraciones del perfil farmacocinético de drogas con eliminación principalmente urinaria, entre los que se encuentran antibióticos

y otras drogas utilizadas a diario en UTI. El incremento de la dosis de antibiótico frente a hiperfiltración renal es, prácticamente, ausente en la literatura médica.

La trascendencia clínica de identificar pacientes con hiperfiltración glomerular con fórmulas predictivas es evaluar rápidamente concentraciones sub-terapéuticas de drogas y corregir la dosis administrada para optimizar de esa manera el tratamiento instituido.

Conclusión

En base a los datos obtenidos, la estimación de la filtración glomerular en riñón hiperfiltrante no podría ser estimada con fórmulas predictivas.

La presencia del mismo hace impredecible la evolución de los pacientes críticos que requieran tratamiento (ej: antibiótico), por ello resulta fundamental la detección del fenómeno en forma temprana.

Sin embargo, en este grupo de pacientes, hasta el momento, no se realiza un ajuste de rutina de drogas a pesar de que el éxito del tratamiento depende de ello.

Se necesitará un tamaño muestral más grande debido a las dificultades procedimentales en la detección de pacientes con hiperfiltración glomerular y el estudio de la farmacocinética de drogas utilizadas habitualmente, a fin de establecer la influencia de la hiperfiltración glomerular en la concentración sérica de drogas, ya que dicha variable indudablemente influye no solo en la terapéutica actual del paciente sino en su pronóstico.

Bibliografía

1. Aperia A, Broberger O, Elinder G y col. *Postnatal development of renal function in pre-term and full-term infants*. Acta Paediatr Scand 70: 183–87, 1981.
2. Astor BC, Matsushita K, Gansevoort RT y col. *Lower estimated glomerular filtration rate and higher albuminuria are associated with mortality and end-stage renal disease. A collaborative metanalysis of kidney disease population cohorts*. Kidney Int 79: 1331–40, 2011.
3. Barai S, Gambhir S, Prasad N y col. *Levels of GFR and proteininduced hyperfiltration in kidney donors: a single-center experience in India*. Am J Kidney Dis 51: 407–14, 2008.
4. Fetterman GH, Shuplock NA, Philipp FJ, Gregg HS. *The Growth and Maturation of Human Glomeruli and Proximal Convolutions from Term to Adulthood: Studies by Microdissection*. Pediatrics 35: 601–19, 1965.
5. Gansevoort RT, Matsushita K, van der Velde M y col. *Lower estimated GFR and higher albuminuria are associated with adverse kidney outcomes. A collaborative meta-analysis of general and high-risk population cohorts*. Kidney Int 80: 93–104, 2011.
6. Guignard JP, Torrado A, Da Cunha O, Gautier E. *Glomerular filtration rate in the first three weeks of life*. J Pediatr 87: 268–72, 1975.
7. Hailpern SM, Melamed ML, Cohen HW, Hostetter TH. *Moderate chronic kidney disease and cognitive function in adults 20 to 59 years of age: Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III)*. J Am Soc Nephrol 18: 2205–13, 2007.

8. Haycock GB. *Development of glomerular filtration and tubular sodium reabsorption in the human fetus and newborn*. Br J Urol 81 Suppl 2: 33–8, 1998.
9. Herzog CA, Asinger RW, Berger AK y col. *Cardiovascular disease in chronic kidney disease. A clinical update from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO)*. Kidney Int 80: 572–86, 2011.
10. Hogg RJ, Furth S, Lemley KV y col. *National Kidney Foundation's Kidney Disease Outcomes Quality Initiative clinical practice guidelines for chronic kidney disease in children and adolescents: evaluation, classification, and stratification*. Pediatrics 111: 1416–21, 2003.
11. Horio M, Imai E, Yasuda Y y col. *Modification of the CKD epidemiology collaboration (CKDEPI) equation for Japanese: accuracy and use for population estimates*. Am J Kidney Dis 56: 32–8, 2010?
12. Hsu CY, Ordoñez JD, Chertow GM y col. *The risk of acute renal failure in patients with chronic kidney disease*. Kidney Int 74: 101–7, 2008.
13. Inker LA, Eckfeldt J, Levey AS y col. *Expressing the CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) cystatin C equations for estimating GFR with standardized serum cystatin C values*. Am J Kidney Dis 58: 682–84, 2011.
14. James MT, Hemmelgarn BR, Wiebe N y col. *Glomerular filtration rate, proteinuria, and the incidence and consequences of acute kidney injury: a cohort study*. Lancet 376: 2096–103, 2010.
15. James MT, Quan H, Tonelli M y col. *CKD and risk of hospitalization and death with pneumonia*. Am J Kidney Dis 54: 24–32, 2009.
16. Jones GRD, Imam SK. *Validation of the revised MDRD formula and the original Cockcroft and Gault formula for estimation of the glomerular filtration rate using Australian data*. Pathology 41: 379–82, 2009.
17. Jones GRD. *Use of the CKD-EPI equation for estimation of GFR in an Australian cohort*. Pathology 42: 487–88, 2010.
18. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. *KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury*. Kidney Int Suppl 2: 1–138, 2012.
19. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Anemia Work Group. *KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease*. Kidney Int Suppl 2: 279–335, 2012.
20. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Blood Pressure Work Group. *KDIGO Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease*. Kidney Int Suppl 2: 337–414, 2012.
21. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group. *KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD)*. Kidney Int Suppl 76: S1–130, 2009.
22. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerulonephritis Work Group. *KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis*. Kidney Int Suppl 2: 139–274, 2012.
23. King AJ, Levey AS. *Dietary protein and renal function*. J Am Soc Nephrol 3: 1723–37, 1993.
24. Levey AS, Coresh J. *Chronic kidney disease*. Lancet 379: 165–80, 2012.
25. Levey AS, Stevens LA, Coresh J. *Conceptual model of CKD: applications and implications*. Am J Kidney Dis 53: S4–16, 2009.
26. Matsushita K, Mahmoodi BK, Woodward M y col. *Comparison of risk prediction using the CKDEPI equation and the MDRD study equation for estimated glomerular filtration rate*. JAMA 307: 1941–51, 2012.
27. Matsushita K, van der Velde M, Astor BC y col. *Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis*. Lancet 375: 2073–81, 2010.
28. Matzke GR, Aronoff GR, Atkinson Jr AJ y col. *Drug dosing consideration in patients with acute and chronic kidney disease—a clinical update from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO)*. Kidney Int 80: 1122–37, 2011.
29. Michels WM, Grootendorst DC, Verduijn M y col. *Performance of the CockcroftGault, MDRD, and new CKDEPI formulas in relation to GFR, age, and body size*. Clin J Am Soc Nephrol 5: 1003–9, 2010.
30. National Kidney Foundation. *K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification*. Am J Kidney Dis 39: S1–266, 2002.
31. Pöge U, Gerhardt T, Stoffel-Wagner B y col. *Validation of the CKD-EPI formula in patients after renal transplantation*. Nephrol Dial Transplant 26: 4104–8, 2011.
32. Poggio ED, Rule AD, Tanchanco R y col. *Demographic and clinical characteristics associated with glomerular filtration rates in living kidney donors*. Kidney Int 75: 1079–87, 2009.

33. Rowe JW, Andres R, Tobin JD. *Age adjusted standards for creatinine clearance*. Ann Intern Med 84: 567–69, 1976.
34. Rule AD, Amer H, Cornell LD y col. *The association between age and nephrosclerosis on renal biopsy among healthy adults*. Ann Intern Med 152: 561–7, 2010.
35. Schwartz GJ, Brion LP, Spitzer A. *The use of plasma creatinine concentration for estimating glomerular filtration rate in infants, children, and adolescents*. Pediatr Clin North Am 34: 571–90, 1987.
36. Seikaly MG, Ho PL, Emmett L y col. *Chronic renal insufficiency in children: the 2001 Annual Report of the NAPRTCS*. Pediatr Nephrol 18: 796–804, 2003.
37. Silva FG. *The aging kidney: a review -- part I*. Int Urol Nephrol 37: 185–205, 2005.
38. Silva FG. *The aging kidney: a review -- part II*. Int Urol Nephrol 37: 419–32, 2005.
39. van der Velde M, Matsushita K, Coresh J y col. *Lower estimated glomerular filtration rate and higher albuminuria are associated with all-cause and cardiovascular mortality. A collaborative meta-analysis of highrisk population cohorts*. Kidney Int 79: 1341–52, 2011.
40. Vehaskari VM. *Orthostatic proteinuria*. Arch Dis Child 57: 729–30, 1982.
41. Weinstein JR, Anderson S. *The aging kidney: physiological changes*. Adv Chronic Kidney Dis 17: 302–7, 2010.
42. Wesson LG. *Physiology of the human kidney*. Grune & Stratton, New York, 1969.
43. Wilhelm-Leen ER, Hall YN, Tamura MK, Chertow GM. *Frailty and chronic kidney disease: the Third National Health and Nutrition Evaluation Survey*. Am J Med 122: 664–71 e2, 2009.

“Las personas van a construir una vida según sus propios términos, tanto si son sordos o daltónicos o autistas o lo que sea. Y su mundo será tan rico e interesante y pleno como pueda ser nuestro mundo”.

OLIVER SACKS (1933-2015)

“Debe entenderse que todos somos educadores. Cada acto de nuestra vida cotidiana tiene implicancias, a veces significativas. Procuremos entonces enseñar con el ejemplo”

RENÉ FAVALORO (1923-2000)

FACTORES DE RIESGO DE TUBERCULOSIS PULMONAR EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2

VIVIANA PURIZAGA ÑAUPAS^a, HUGO POVES CORDOVA^a, MOISÉS APOLAYA-SEGURA^{b,c*}, FÉLIX LLANOS TEJADA^{a,d}

a. Universidad de San Martín de Porres, Lima, Perú

b. Centro de Investigación de Epidemiología Clínica y Medicina Basada en Evidencia de la Universidad San Martín de Porres, Lima, Perú.

c. Clínica Jesús del Norte, Complejo Hospitalario San Pablo. Lima, Perú

d. Servicio de Neumología, Hospital Nacional 2 de Mayo, Lima, Perú

Recibido: 10-3-2020

Aprobado para su publicación 15-6-2020

Resumen

La tuberculosis (TB) en el Perú es una enfermedad endémica que causa gran morbilidad. Para el año 2017 se calculó que el 6,2% de los tuberculosos eran pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2). Los pacientes con DM2 son más susceptibles debido a su componente inmunosupresor, por lo cual es importante reconocer los factores que predisponen desarrollar TB. **Objetivos:** Determinar los factores clínicos, epidemiológicos y de laboratorio asociados al desarrollo de TB en pacientes con DM2 del Hospital Nacional Dos de Mayo (HNDM) Lima- Perú en el periodo 2015 - 2017. **Materiales y Métodos:** Estudio de casos y controles desarrollado en el HNDM, realizado en 50 pacientes con TB que tenían antecedente de DM2 y 100 pacientes sin tuberculosis con DM2. **Resultados:** Se obtuvieron los siguientes factores asociados estadísticamente significativos: la edad puntual (OR=0,96 IC95% 0,92-0,99), la adherencia al tratamiento antidiabético (OR= 3,77, IC 95%: 1,72 – 8,28) y hemoglobina glicosilada (OR =1,38, IC 95%: 1,17 – 1,63). Al realizar en análisis multivariado ajustado, se mantuvo como factores asociados a la adherencia al tratamiento antidiabético (OR= 3,56, IC 95%: 1,36 – 9,30) y hemoglobina glicosilada (OR=1,28, IC 95%: 1,06–1,56, Valor p= 0,009). **Conclusiones:** Los pacientes con valores elevados de hemoglobina glicosilada y una inadecuada adherencia al tratamiento de la DM2, aumentan el riesgo de desarrollar TB pulmonar en pacientes con DM2.

Palabras claves: Diabetes Mellitus Tipo 2, Tuberculosis pulmonar, Riesgo, Hemoglobina A Glicosilada.

RISK FACTORS FOR PULMONARY TUBERCULOSIS IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS

Summary

Introduction: Tuberculosis (TB) in Peru is an endemic disease that causes great morbidity. For the year 2017 it was calculated that 6.2% were patients with diabetes mellitus type 2 (DM2). Patients with DM2 are more susceptible due to their immunosuppressive component, so it is important to recognize the factors that predispose to develop TB. **Objectives:** To assess the clinical, epidemiological and laboratory factors associated with the development of

*moises.apolayasegura@gmail.com

TB in patients with DM2 of the National Hospital Dos de Mayo (HNDM) Lima-Peru in the period 2015 - 2017.

Materials and methods: Case-control study developed in The HNDM, performed in 50 patients with TB who had a history of DM2 and 100 DM2 patients without tuberculosis. **Results:** The following statistically significant factors were obtained: punctual age (OR = 0.96 IC 95% 0.92-0.99), adherence to antidiabetic treatment (OR = 3.77, 95% CI: 1.72 - 8.28) and glycosylated hemoglobin (OR = 1.38). 95% CI: 1.17-1.63). When performing the adjusted multivariate analysis, factors associated with adherence to antidiabetic treatment (OR = 3.56, 95% CI: 1.36 - 9.30) and glycosylated hemoglobin (OR = 1.28, 95% CI: 1.06-1.56, continued to be significant ($p = 0.009$)). **Conclusions:** Patients with elevated glycosylated hemoglobin levels and inadequate adherence to DM2 treatment increase the risk for developing pulmonary TB among patients with DM2.

Key words: Diabetes Mellitus, Tuberculosis Pulmonary, Risk, Glycated Hemoglobin A.

Introducción

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es una de las enfermedades más importantes del siglo XXI por su gran repercusión y los efectos crónicos que ocasiona. Afecta a los países económicamente ricos, y está afectando gradualmente al mundo en desarrollo.¹

Según la OMS, hubo nueve millones de casos nuevos de tuberculosis y un millón y medio de muertes relacionadas durante el 2013.² La cantidad de casos se incrementó de 108 millones en 1980 a 422 millones en 2014, con un alza en la prevalencia mundial en el grupo etario de mayores de 18 años desde un 4,7% en el año 1980 a 8,5% en el 2014.¹ Se predice que para el primer tercio del siglo XXI, la prevalencia de DM2 aumentará hasta dos veces y media en el Medio Oriente, África subsahariana, India, resto de Asia y en América Latina. En China, el número de pacientes con DM2 se duplicará en 2030.¹

Por otro lado, a pesar de los esfuerzos por controlar Tuberculosis (TB), la tasa de declinación anual de la incidencia de TB no es significativa, particularmente en la subregión de Latinoamérica y el Caribe (LAC) donde la TB continúa siendo un problema de salud pública con una incidencia notificada de 32,8 casos/100.000 habitantes; la proporción de asociación TB/VIH fue del 11,8% y se notifica incremento de caso con multifarmacoresistencia.³ Es reconocido que la TB a nivel mundial y regional es un fiel reflejo de las diferencias económicas y sociales que existen entre los diferentes países, que obligan a realizar una reflexión profunda de lo que realmente está fallando en el con-

trol de una enfermedad curable hace más de 40 años y prevenible en la comunidad hace varias décadas.⁴

En el Perú, la TB ocupa el décimo quinto lugar de las causas de muerte, y representa el puesto N° 27 de carga de enfermedad, ocurriendo predominantemente en los estratos sociales más pobres de las grandes ciudades del país. Respecto a los indicadores epidemiológicos, se tienen una ligera reducción entre los años 2011 a 2015, de una incidencia de 97,4 a 87,6 por cada 100,000 hab. y de 109,7 a 99,5 por cada 100,000 en morbilidad.⁵⁻⁶

Existen diferentes factores asociados a la infección por TB, sin embargo, es necesario establecer los factores que predisponen esta comorbilidad en una población específica como son los pacientes con diabetes mellitus. Se han desarrollado múltiples estudios que valoran la relación entre la TB y la DM2, ya que esta última condiciona un estado por el cual el individuo es más propenso a contraer diversas infecciones.⁷⁻⁸ Recientemente se han publicado revisiones sobre la respuesta inmune innata y adaptativa disfuncional a TB en pacientes con DM,⁹ que explicaría dicha asociación.

Considerando que la prevalencia de DM2 está en ascenso, se estima que los casos de TB asociados a esta condición aumentarán;⁸⁻¹⁰ además existen condiciones que hacen que los pacientes con DM2 no controlada tengan más riesgo de infección por TB.¹¹ Por otro lado, se ha descrito que los pacientes diabéticos tienen más incidencia de tuberculosis multidrogoresistente (TB MDR)¹² y mayores efectos adversos del

tratamiento.¹³ El presente estudio busca valorar cuales de estos factores estarían predominando en el contexto peruano para así ayudar a plantear estrategias de prevención.

Materiales y Métodos

Se realizó un estudio de casos y controles retrospectivo en el Hospital Nacional Dos de Mayo (HNDM), Lima-Perú.

La población del estudio estuvo conformada por los pacientes con DM2 que se controlaron en el hospital durante el periodo 2015 – 2017. Por cada caso encontrado se seleccionó 2 controles (caso/control: 1:2). Se incluyó a todos los pacientes que cumplieran criterios de selección.

Casos: Criterios de inclusión: Pacientes con al menos 1 año de tiempo de enfermedad de DM2 que durante el periodo 2015 – 2017 desarrollo tuberculosis pulmonar en el HNDM.

Controles: Criterios de inclusión: Pacientes con al menos 1 año de tiempo de enfermedad de DM2 que se atiende en el HNDM y nunca desarrollo tuberculosis pulmonar.

Criterios de Exclusión: Pacientes con DM2 con algún tratamiento inmunosupresor, anemia, TB pulmonar antes del diagnóstico de DM2, menores de edad o con historia clínica con letra ilegible.

Se utilizó una ficha de recolección confeccionada por los investigadores que tuvo un proceso de validación por juicio de expertos por tres especialistas en neumología quienes participaron en dicho proceso, con la finalidad de valorar la pertinencia de las variables a recolectar. Se capturaron datos clínicos como edad, sexo, tiempo de enfermedad, índice de masa corporal, complicaciones crónicas (microangiopáticas, macroangiopáticas), así como adherencia al tratamiento para diabetes (Test de Morisky-Green) y control glicémico a través de hemoglobina glicosilada.

Los datos recolectados fueron ingresados a dos bases de datos en el programa Excel por dos investigadores comparando ambas bases para minimizar errores. Para el análisis estadístico de los datos se empleó el software SPSS 23.0.

Se realizó análisis univariado en las variables cuantitativas se calculó media y desviación estándar; en las variables cualitativas se utilizó la distribución de frecuencias y porcentajes. En el análisis bivariado se utilizó t de student para las variables cuantitativas

y Chi2 para las variables cualitativas. Se calculó los Odd Ratio (OR) mediante regresión logística, y para el análisis multivariado se ajustó por las variables que tuvieron valor $p < 0,20$.

Se respetaron los principios bioéticos y se mantuvo la confidencialidad de los datos de filiación de los pacientes. Se obtuvo la aprobación del Comité de Ética de la Facultad de Medicina Humana de la Universidad San Martín de Porres, Lima - Perú.

Resultados

Se obtuvo una población de 150 pacientes con una relación caso/control 1:2. En general se pudo observar que predominó el sexo femenino con un 57,3% y el promedio de la edad fue 61.81 años (DS 10,64). El 91,1% de los participantes cursaron estudios no superiores y todos fueron residentes de la provincia de Lima, concentrándose en los distritos de La Victoria con el 27,4% y Cercado de Lima el 20,6%. La mayoría de pacientes diabéticos tipo 2 (57,2%) presentó al menos una complicación crónica de dicha enfermedad, y de éstas las micro-angiopatías fueron las más frecuentes con el 37,2%. (Ver Tabla I). Como dato adicional, se obtuvo como hallazgo entre los casos, que el 23,4% (N=12) tuvo TB-MDR.

Al realizar el análisis bivariado para valorar factores de riesgo a TB pulmonar, se encontró entre los factores epidemiológicos que sólo la edad estuvo asociada con un OR = 0,96 (IC 95%: 0,93 - 0,99, valor $p = 0,021$). En relación a las variables clínicas, se encontró a la adherencia al tratamiento para la DM con un OR= 3,78 (IC 95%: 1,72 – 8,29, $p = 0,001$). Al evaluar el inadecuado control glicémico (hemoglobina glicosilada $\geq 7\%$) se encontró un OR = 2,98 (IC 95%: 1,24 – 7,18 $p = 0,015$) y al verlo como valor puntual de hemoglobina glicosilada se halló OR de 1,39 (IC 95% 1,18-1,64, valor $p < 0,001$). No se encontró asociación con IMC, tiempo de DM y complicaciones crónicas de la DM. (Ver Tabla II)

Para el análisis multivariado, se introdujeron al modelo a las variables cuyo valor p en el análisis bivariado eran menor o igual a 0,2. Los resultados fueron que se excluyeron del modelo: a la edad y control glicémico (Cualitativo), manteniéndose como factores de riesgo a: la adherencia al tratamiento antidiabético con OR= 3,56 (IC 95%: 1,37 – 9,30, valor $p = 0,009$) y hemoglobina glicosilada con OR =1,28 (IC 95%: 1,06 – 1,56, Valor $p = 0,009$). (Ver tabla III)

Tabla I. Características clínicas, epidemiológicas y de laboratorio de los pacientes con DM tipo II en el Hospital Nacional Dos de Mayo (2015-2017).

Variable	General		Casos		Controles		Valor P
	N	%	N	%	N	%	
Sexo							
Femenino	86	57,33%	24	16,00%	62	41,33%	0,104
Masculino	64	42,66%	26	17,33%	38	25,33%	
Edad (Promedio, DS)	61,81	10,64	58,9	10,4	63,2	10,5	<u>0,021</u>
Edad categorizada							
38 a 60 años	68	45,34%	28	18,67%	40	26,67%	0,065
> 60 años	82	54,67%	22	14,67%	60	40,00%	
Tiempo de enfermedad de DM (Promedio, DS)	8,64	7,48	8,33	7,5	8,6	7,3	0,823
Tiempo de enfermedad DM							
1 a 9 años	96	64,43%	32	21,48%	64	42,95%	0,876
≥ 10 años	53	35,57%	17	11,41%	36	24,16%	
Estado nutricional							
Bajo Peso	4	2,94%	2	1,47%	2	1,47%	NC
Peso Normal	27	19,85%	10	7,35%	17	12,50%	
Sobrepeso	60	44,12%	20	14,71%	40	29,41%	
Obesidad grado I	32	23,53%	6	4,41%	26	19,12%	
Obesidad grado II	9	6,62%	1	0,74%	8	5,88%	
Obesidad grado III	4	2,94%	0	0,00%	4	2,94%	
Estado nutricional dicotómica							
Peso Adecuado*	27	18,00%	10	6,70%	17	11,30%	0,652
Peso Inadecuado**	123	82,00%	40	26,70%	83	55,30%	
Complicaciones crónicas de DM							
Microangiopatía	54	37,25%	11	7,59%	43	29,66%	NC
Macroangiopatía	11	7,59%	5	3,45%	6	4,14%	
Sin complicaciones	62	42,76%	23	15,86%	39	26,90%	
Micro y Macroangiopatía	18	12,42%	6	4,14%	12	8,28%	
Grado de instrucción							
No estudió	3	2,42%	1	0,81%	2	1,61%	NC
Estudios no superiores	113	91,13%	29	23,39%	84	67,74%	
Estudios superiores	8	6,45%	2	1,61%	6	4,84%	
Adherencia al tto de DM							
Si adherencia	73	54,88%	13	9,77%	60	45,11%	<u>0,001</u>
No adherencia	60	45,11%	27	20,30%	33	24,81%	
Hemoglobina glicosilada (Promedio, DS)	8,63	7,4	9,6	2,8	7,6	2,1	<u><0,001</u>
Control glicémico							
Buen control	54	39,70%	8	5,88%	46	33,82%	<u>0,015</u>
Mal control	82	60,30%	28	20,59%	54	39,71%	

* IMC = 18.5 - 24.99

DS: Desviación estándar

**IMC = < 18.5 , 25 - >40

NC: No calculado.

Tabla II. Factores de riesgo a tuberculosis pulmonar en pacientes con DM tipo II en el Hospital Nacional Dos de Mayo (2015-2017).

Variable	OR	IC 95 %		Valor P
		LI	LS	
Sexo				
Femenino	1			
Masculino	1,768	0,89	3,511	0,104
Edad	<u>0,961</u>	<u>0,928</u>	<u>0,994</u>	<u>0,021</u>
Edad categorizada				
38 - 60 años	1			
> 60 años	0,524	0,264	1,041	0,065
Tiempo de enfermedad de DM	0,995	0,949	1,043	0,823
Tiempo de enfermedad de DM categorizada				
1 - 9 años	1			
≥ 10 años	0,944	0,462	1,933	0,876
Estado nutricional				
Bajo Peso	1			
Peso Normal	0,588	0,071	4,851	0,622
Sobrepeso	0,500	0,066	3,815	0,504
Obesidad grado I	0,231	0,027	1,984	0,182
Obesidad grado II	0,125	0,007	2,176	0,154
Obesidad grado III	0,000	0,000		0,999
Estado nutricional dicotómica				
Peso Adecuado	1			
Peso Inadecuado	0,819	0,344	1,951	0,652
Complicaciones crónicas de DM				
Microangiopatía	1			
Macroangiopatía	3,258	0,837	12,680	0,089
Sin complicaciones	2,305	0,996	5,335	0,051
Micro y Macroangiopatía	1,955	0,599	6,378	0,267
Grado de instrucción				
No estudió	1			
Estudios no superiores	0,69	0,060	7,900	0,766
Estudios superiores	0,667	0,037	11,936	0,783
Adherencia al tto de DM				
Si adherencia	1			
No adherencia	<u>3,776</u>	<u>1,720</u>	<u>8,289</u>	<u>0,001</u>
Hemoglobina glicosilada	<u>1,388</u>	<u>1,177</u>	<u>1,636</u>	<u><0,001</u>
Control glicémico				
Buen control	1			
Mal control	<u>2,981</u>	<u>1,238</u>	<u>7,178</u>	<u>0,015</u>

Tabla III. Análisis multivariado de factores asociados a tuberculosis pulmonar en pacientes con DM tipo II en el Hospital Nacional Dos de Mayo (2015-2017).

Variable	OR	IC 95 %		Valor P
		LI	LS	
Hemoglobina glicosilada	1,289	1,064	1,561	0,009
Adherencia al tratamiento de DM				
Si Adherencia	1			
No adherencia	3,564	1,365	9,302	0,009

VARIABLES QUE INGRESARON EN EL MODELO DE ANÁLISIS MULTIVARIADO: Edad (valor numérico), Edad categorizada > 60 años, Control glicémico.

Discusión

La TB es un problema de salud pública y se tienen diversos factores asociados reconocidos como es el hacinamiento, desnutrición, inmunosupresión, pobreza, extremos de la vida y trabajo en área de salud entre otros. Sin embargo, la transición del perfil epidemiológico hacia una mayor presencia de enfermedades crónicas como la DM2, hace que la presencia de dicha combinación sea más frecuente. Es reconocido que existe una relación entre la tuberculosis y la diabetes mellitus, relacionada con el estado de inmunidad del huésped. Por lo que es necesario evaluar qué factores modificables predisponen el desarrollo de TBC en los pacientes diabéticos.

Así, se encontró que el control glicémico inadecuado ($HbA1c \geq 7\%$) está asociado significativamente con el desarrollo de TB en pacientes con DM tipo 2, concordando con lo presentado por Pin-Hui Lee¹¹ y Mahishale V,¹⁴ quienes indican que el inadecuado control glicémico además de condicionar mayor riesgo para TB, puede predisponer manifestaciones más graves, a la cavitación pulmonar, y a frotis de esputo de lenta conversión.

Sin embargo, al ajustar el modelo con otras variables, el control glicémico fue excluido, aunque su expresión cuantitativa, la hemoglobina glicosilada, si permaneció asociada, encontrando que por cada unidad que se incrementa existe 28% más riesgo de presentar TB pulmonar.

En el ámbito clínico, resultó que la inadecuada adherencia al tratamiento en pacientes con DM estuvo vinculada con mayor riesgo de desarrollar tuberculo-

sis.⁹⁻¹¹⁻¹²⁻¹⁴⁻¹⁵⁻¹⁶ En base a esto se puede interpretar que es fundamental seguir constante y estrechamente el cumplimiento de la medicación, asegurar que el tratamiento antidiabético sea beneficioso y efectivo con el fin de evitar no solo descompensaciones relacionadas a la glucemia sino también infecciones como la tuberculosis y su severidad. Estos resultados son relevantes, sobre todo desde el ámbito de atención primaria para el manejo adecuado de pacientes con diabetes mellitus tipo 2, con la finalidad de reducir el riesgo epidemiológico de infectarse con TB.

Una de las explicaciones que se tiene de la mayor susceptibilidad de los pacientes diabéticos, no parece estar sólo asociada a la inmunosupresión; sino mas bien a un componente inflamatorio crónico. La tuberculosis en pacientes diabéticos, se caracteriza por niveles circulantes elevados de citocinas tipo 1 ($IFN\gamma$, $TNF\alpha$ e IL-2), tipo 17 (IL-17A e IL-17F) y otras citocinas proinflamatorias (IL-1 β , $IFN\beta$ y GM-CSF). Además, se caracteriza por el aumento de los niveles sistémicos de las citocinas reguladoras (IL-10 y $TGF\beta$) de tipo 2 (IL-5). Sin embargo, las citocinas no exhibieron ninguna correlación significativa con los niveles de HbA1C o con las cargas bacterianas.¹⁷

Así mismo, la faceta inflamatoria puede ser explicada por el hecho de que los monocitos de los pacientes con DM ven reducida significativamente la asociación (unión y fagocitosis) al *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb), y este defecto se atribuye a las alteraciones en el monocito sobre las opsoninas séricas para Mtb, particularmente el componente C3 del complemento que media la fagocitosis de Mtb. Estos hallazgos son con-

sistentes con las observaciones in vivo en ratones con DM crónica donde también hay una reducción en la captación de Mtb por los macrófagos alveolares dentro de las 2 semanas de la infección. El inadecuado proceso de fagocitosis y de la respuesta inmune adaptativa, hace que no exista una respuesta inmune mediada por células que restrinja el crecimiento inicial de Mtb y estos retrasos contribuyen a un mayor riesgo de pacientes con DM de infección y de resistencia al Mtb.⁹

Se estudiaron otras variables como: edad, que resultó como factor protector en el análisis bivariado, pero en el análisis multivariado dejó de ser asociada. Lo que difiere con Sharma,¹⁸ quien encuentra que a personas con DM y edad mayor de 50 años tiene un mayor riesgo para contraer TB.

Un hallazgo relevante fue la resistencia a drogas antituberculosas, pues como se sabe el Perú presenta un incremento en las cifras de TB MDR. Al evaluar la frecuencia de TB MDR en el estudio se halló que casi 1 de cada 5 personas con DM y TB desarrollaron la resistencia a fármacos, lo que fue casi seis veces más al valor reportado en el 2014 a nivel nacional. Estos resultados, sugieren que la DM incrementa la probabilidad de desarrollar MDR-TB.¹⁹⁻²⁰ Por lo tanto, podría ser necesario que los pacientes con DM deban contar con un tratamiento de la TB más robusto y un mayor seguimiento, con la finalidad de evitar se incrementen los casos de TB-MDR en el Perú.

En relación a ello, existen estudios que indican como factores relacionados a la resistencia en los pacientes con DM, a que generalmente cuentan con mayores cargas de micobacterias al inicio del tratamiento, y su

inadecuado tratamiento genere una mayor probabilidad de mutación bacilar y la aparición de TB-MDR; pues se necesitaría un tratamiento más prolongado para eliminar las bacterias. Por otro lado, se describe que los niveles plasmáticos de rifampicina pueden ser 53% más bajos en pacientes con TB con diabetes, lo que podría afectar los resultados del tratamiento. Este hecho aunado a producción deprimida de IFN- γ y de IL-12 en pacientes diabéticos sugiere un compromiso de la respuesta inmune innata.^{20,21}

Cabe mencionar que, dentro de las limitaciones de la investigación al posible sesgo de información, ya que los datos recogidos fueron de historias clínicas. Para contrarrestar este sesgo, si durante la recolección se encontraban datos discordantes, que diferían entre sí o que no se podían entender, estos fueron excluidos del estudio. Por otro lado, no se estudió a la pobreza, contacto epidemiológico, el hacinamiento y la desnutrición, debido al proceso de recolección retrospectiva.

En relación a la investigación realizada se plantean como principales hallazgos, que los factores asociados a que un paciente adquiera tuberculosis pulmonar fueron: la adherencia al tratamiento antidiabético y la hemoglobina glicosilada. Además, como hallazgo se encontró cifras elevadas de TB MDR que indican que los pacientes con DM2 están más propensos a desarrollar tuberculosis pulmonar en su forma resistente

Agradecimientos

Al Hospital Nacional Dos de Mayo y su personal por habernos permitido realizar la investigación y habernos brindado las fuentes de información.

Bibliografía

- Ginter E, Simko V. *Type 2 diabetes mellitus, pandemic in 21st century*. Adv Exp Med Biol 771:42-50, 2012.
- Shu CC, Hsu C L, Wei YF y col. *Risk of Tuberculosis Among Patients on Dialysis: The Predictive Value of Serial Interferon-Gamma Release Assay*. Medicine (Baltimore) 95(22):e3813, 2016.
- Torres-Duque CA, Fuentes de Alcalá ZM, Rendón A y col. *Hoja de ruta para la eliminación de la tuberculosis en Latinoamérica y el Caribe*. Arch Bronconeumol <http://dx.doi.org/10.1016, 2017>.
- León P, Pría M, Perdomo I y col. *Aproximación teórica a las desigualdades sociales en la tuberculosis como problema de salud*. Rev Cub salud publica 41: 532-546, 2015.
- Alarcón V, Alarcón E, Figueroa C, Mendoza-Ticona A. *Tuberculosis en el Perú: Situación epidemiológica, avances y desafíos para su control*. Rev Peru Med Exp salud pública 34:299-310, 2017. doi:10.17843/rp-mesp.2017.342.2384.
- Mendoza-Ticona A. *Perú: aún estamos lejos de curarnos de la tuberculosis*. Acta méd Peru 35: 195-196,

2018. http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1728-59172018000400001&lng=es.
7. Workneh MH, Bjune G, Yimer SA. *Prevalence and associated factors of tuberculosis and diabetes mellitus comorbidity: A systematic review*. PLoS One. 2017 Apr 21;12(4):e0175925. doi: 10.1371/journal.pone.0175925, 2017. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5400500/>
 8. Hayashi S, Chandramohan D. *Risk of active tuberculosis among people with diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis*. Trop Med Int Health 23:1058–1070, 2018. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/tmi.13133>.
 9. Restrepo BI, Schlesinger LS. *Impact of diabetes on the natural history of tuberculosis*. Diabetes Res Clin Pract 106:191-9, 2014. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4260985/>
 10. Heo EY, Choi N-K, Yang BR y col. *Tuberculosis is frequently diagnosed within 12 months of diabetes mellitus*. Int J Tuberc Lung Dis 19:1098-101,2015.
 11. Pin-Hui L, Han F, Ting-Chun y col. *Glycemic Control and the Risk of Tuberculosis: A Cohort Study*. PLoS Med 13: e1002072, 2016.
 12. Magee MJ, Kempker RR, Kipiani M y col. *Diabetes mellitus is associated with cavities, smear grade, and multi-drug-resistant tuberculosis in Georgia*. Int J Tuberc Lung Dis 19:685-92, 2015.
 13. Siddiqui AN, Khayyam KU, Sharma M. *Effect of Diabetes Mellitus on Tuberculosis Treatment Outcome and Adverse Reactions in Patients Receiving Directly Observed Treatment Strategy in India: A Prospective Study*. Biomed Res Int. 2016;2016:7273935. doi: 10.1155/2016/7273935
 14. Mahishale, V; Avuthu S, Bhagyashri P y col. *Effect of Poor Glycemic Control in Newly Diagnosed Patients with Smear-Positive Pulmonary Tuberculosis and Type-2 Diabetes Mellitus*. Iran J Med Sci 42:144-151, 2017.
 15. Workneh MH, Bjune GA, Yimer SA. *Prevalence and associated factors of tuberculosis and diabetes mellitus comorbidity: A systematic review*. PLoS One 12(4):e0175925, 2017. doi: 10.1371/journal.pone.0175925
 16. Martinez L, Zhu L, Castellanos ME y col. *Glycemic Control and the Prevalence of Tuberculosis Infection: A Population-based Observational Study*. Clin Infect Dis 65:2060-2068, 2017. doi: 10.1093/cid/cix632.
 17. Nathella K, Vaithilingam V B, Dina N y col. *Coincident Pre-Diabetes Is Associated with Dysregulated Cytokine Responses in Pulmonary Tuberculosis*. PLoS One 9(11), 2014. <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0112108>.
 18. Sharma D, Goel NK, Sharma MK y col. *Prevalence of Diabetes Mellitus and its Predictors among Tuberculosis Patients Currently on Treatment*. Indian J Community Med 43(4):302-306, 2018.
 19. Tegegne BS, Mengesha MM, Teferra AA y col. *Association between diabetes mellitus and multi-drug-resistant tuberculosis: evidence from a systematic review and meta-analysis*. Syst Rev 15;7(1):161, 2018. doi: 10.1186/s13643-018-0828-0
 20. Pradipta IS, Forsman LD, Bruchfeld J y col. *Risk factors of multidrug-resistant tuberculosis: A global systematic review and meta-analysis*. J Infect 77:469-478, 2018. doi: 10.1016/j.jinf.2018.10.004.
 21. Rumende CM. *Risk Factors for Multidrug-resistant Tuberculosis*. Acta Med Indones 50:1-2, 2018.

TRATAMIENTO ENDOSCÓPICO DE HEMORROIDES INTERNAS: EVOLUCIÓN A DIEZ AÑOS

ALEJANDRO FUSTER*, SERGIO FUSTER

Centro de Gastroenterología

Rosario, Argentina - Mayo 2020

Recibido: 31-05-2020

Aprobado para su publicación: 20-09-2020

Resumen

La ligadura de hemorroides internas con bandas elásticas (RBL por sus siglas en inglés *rubber band ligation*) provoca la necrosis isquémica de las hemorroides y su posterior fijación por cicatrización a la pared muscular rectal. Es considerado un pilar en el tratamiento de hemorroides internas de grado I a III que presentan síntomas de sangrado o prolapso. Objetivos: evaluar la eficacia a largo plazo de la ligadura endoscópica de hemorroides. Métodos: Se presenta una serie de 46 pacientes con hemorroides internas grado II y III tratados endoscópicamente con RBL en el Centro de Gastroenterología en Rosario, Argentina, en los que fue posible valorar su evolución a 10 años. Resultados: La tasa de curación fue de 82,6% luego de una sesión. El 15,2% presentó recidiva del sangrado y requirió una segunda sesión. Un paciente (2,1%) requirió hemorroidectomía por recidiva del sangrado luego del segundo tratamiento. No se registraron complicaciones significativas como tampoco necesidad de hospitalización en ninguno de los pacientes. Los resultados son similares a los reportados por diversos estudios internacionales. Conclusión: Frente al fracaso del manejo farmacológico, la ligadura endoscópica se recomienda para hemorroides internas de grado II y III como primera línea de tratamiento por tratarse de un método ambulatorio, mínimamente invasivo, de bajo costo, con alta efectividad y seguridad, y que puede repetirse en caso de recidiva.

ENDOSCOPIC TREATMENT OF INTERNAL HAEMORROIDS: RESULTS AT TEN YEARS

Summary

The ligation of internal hemorrhoids with rubber bands leads to the ischemic necrosis of the hemorrhoids and the subsequent fixation to the rectal wall, due to submucosal scarring. This method is considered the mainstay of treatment for bleeding and prolapsing internal hemorrhoids [33]. OBJECTIVES: to assess the long term efficacy of endoscopic rubber band ligation of hemorrhoids. METHODS: We present a series of 46 patients with internal haemorrhoids grades II and III treated with endoscopic rubber band ligation (RBL) in the Centro de Gastroenterología, Rosario, Argentina, in whom we were able to evaluate a 10 years outcome. The curation rate after a single session was 82.6%. 15.2% presented with symptoms relapse and needed a second session. One patient (2.1%) underwent surgical hemorrhoidectomy because of relapse after two sessions. No significant complications were recorded, nor was the need for hospitalization in any patient. The results

* alejandroluisfuster@gmail.com

are similar to those reported by various international studies. **CONCLUSION:** When medical treatment fails, endoscopic rubber band ligation is recommended as a first line treatment for hemorrhoids grade I-III, as it is an effective and safe ambulatory method, minimally invasive, that has a low cost and bares the possibility of being repeated in case of relapse.

Introducción

La ligadura con bandas elásticas es un método ambulatorio, simple y efectivo para el tratamiento de hemorroides internos de grados I a III.¹⁹ El procedimiento provoca la necrosis isquémica de las hemorroides y posterior cicatrización con fijación del tejido conectivo a la pared rectal. En el Centro de Gastroenterología en Rosario, Argentina, este método se realiza desde el año 1984, lo que nos permitió analizar retrospectivamente una serie de pacientes que recibieron este tratamiento y valorar su evolución a diez años.

Materiales y métodos

Del total de los procedimientos realizados, se seleccionaron aquellos en los cuales fue posible su seguimiento a diez años. De esta manera, nuestra serie consiste en 46 pacientes, 28 varones, 18 mujeres, de entre 24 y 65 años de edad (media 51). Todos recibieron inicialmente tratamiento farmacológico, dieta y cambios en el estilo de vida, tras lo cual persistieron sintomáticos. La mayor indicación fue el sangrado (40 pacientes) seguido del prolapso (6 pacientes).

Todos los pacientes fueron estudiados inicialmente con colonoscopia para descartar otras causas de sangrado digestivo bajo. Se excluyeron aquellos pacientes que evidenciaron pólipos grandes o malignidad en dicho estudio. Sólo aquellos pacientes con hemorroides internos grado II y III fueron tratados. Todos los pacientes dieron su consentimiento informado para el procedimiento de ligadura. En aquellos pacientes recibiendo antiagregantes o anticoagulante, se discontinuó el tratamiento previo al procedimiento.

Se utilizaron endoscopios Olympus GIF-100 y Olympus GIF-Q-140, y sets de ligadura múltiple de Boston Scientific y Cook, los mismos que para ligadura de várices esofágicas. En retroflexión en recto, se identificaron las hemorroides (Fig. 1) y se realizó aspiración y colocación de bandas elásticas por lo menos 5 mm proximal a la línea pectínea (Fig. 2).

El procedimiento se realizó en todos los casos de

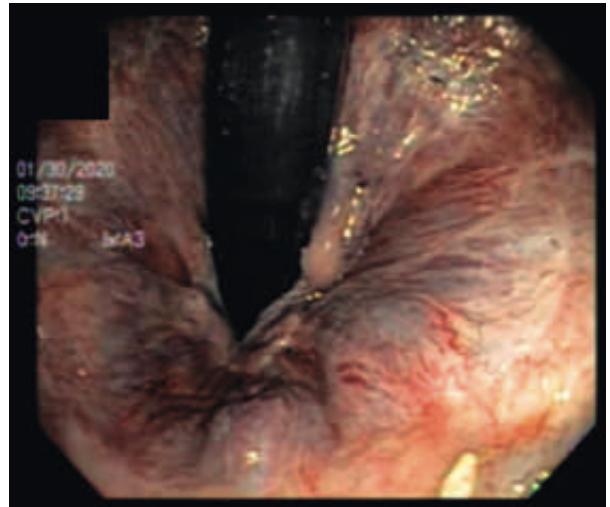


Figura 1. Hemorroides internas grado II, visión en retroflexión en recto.

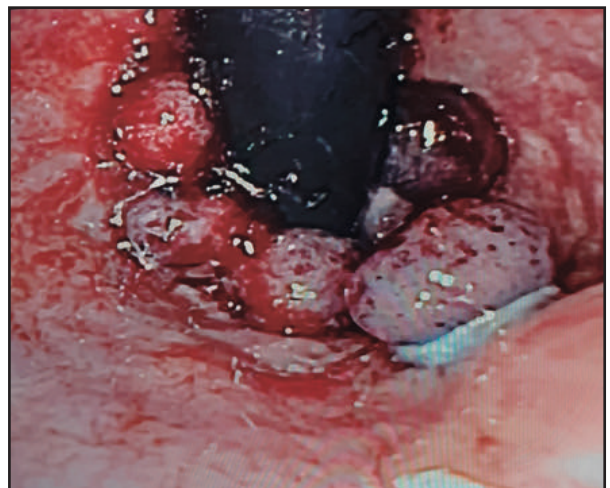


Figura 2. Ligadura de las hemorroides con cinco bandas elásticas.

forma ambulatoria y bajo neuroleptoanalgesia, con una duración aproximada de 20 minutos. En todos los pacientes se realizó analgesia endovenosa durante la sedación, y se reglaron analgésicos vía oral por 48-72 hs. To-

dos recibieron tratamiento antibiótico profiláctico con ciprofloxacina durante 5 días posteriores a la ligadura. A todos los pacientes se les brindó el teléfono de contacto y se los controló a los 7 y 30 días en consultorio. Todos continuaron controles periódicos que nos permitieron observar su evolución a diez años.

Resultados

Se colocaron entre 1 y 7 bandas por sesión, con una media de 4. El número de sesiones por paciente fue entre 1 y 2, con una media de 1,17. 38 pacientes (82,6%) no requirieron tratamiento adicional luego de la primera sesión. 7 (15,2%) requirieron una segunda sesión, todos ellos por recidiva de sangrado. El tiempo para la reintervención fue: 1 paciente a los dos años, 2 a los cinco años y 4 entre los 6 y 10 años.

Un paciente (2,1%) requirió hemorroidectomía por recidiva del sangrado luego del segundo tratamiento. 35 pacientes (76%) refirieron dolor posterior a la ligadura, que en el 90% cedió en las primeras 72 hs con analgésicos por vía oral. 18 pacientes (39%) refirieron proctorragia leve luego del procedimiento, entre el día 1 y 15, que se autolimitó en todos los casos. No se registraron complicaciones severas en ninguno de los pacientes, ni requerimiento de hospitalización postprocedimiento.

Discusión

Las hemorroides constituyen la patología anorectal más prevalente, encontrándose presentes en grado variable en más del 90% de los pacientes que son estudiados mediante colonoscopia.³⁰ Se clasifican en internas o externas de acuerdo a su localización respecto de la línea dentada. Las hemorroides internas pueden clasificarse según Goligher en Grado I, hemorroides que protruyen hacia la luz del canal anal sin prolapsar, que pueden sangrar; grado II hemorroides que prolapsan con el esfuerzo pero reducen espontáneamente, grado III hemorroides con prolapso frente al esfuerzo que requieren reducción manual; grado IV: hemorroides espontáneamente prolapsadas no reductibles.^{19,27}

Actualmente existen diversos métodos de tratamientos disponibles para aquellas hemorroides sintomáticas que no responden a cambios en el estilo de vida, dieta, y tratamiento farmacológico local o sistémico. Estos incluyen métodos no quirúrgicos como escleroterapia, ligadura con bandas elásticas (RBL); coagulación bipolar o unipolar, coagulación infrarroja, y métodos quirúrgicos como la ligadura de las arterias hemorroides

guiada por doppler, la hemorroidopexia circular, la hemorroidectomía abierta (técnica de Milligan-Morgan) y cerrada (técnica de Ferguson).

La ligadura de hemorroides como técnica ambulatoria fue introducida en EEUU en 1951 por Paul C. Blaisdell y luego modificada y simplificada con el advenimiento de las bandas elásticas por James Barron en 1963. Con el paso del tiempo la ligadura con bandas elásticas se convirtió en el pilar del tratamiento para hemorroides internas sangrantes o prolapsadas, y es hoy una técnica con probada efectividad y seguridad,^{30,5,4,21,1} de bajo costo, ambulatoria, y con la posibilidad de repetirse. Puede realizarse endoscópicamente o con anoscopio rígido. La ligadura endoscópica permite mayor rango de maniobrabilidad, otorga un mayor campo visual que el anoscopio rígido, y permite la documentación fotográfica del procedimiento.¹

De acuerdo a los resultados de los metaanálisis de MacRaeand McLeod,^{21,22} se recomienda la ligadura con bandas elásticas para hemorroides internas sintomáticas de grado I a III, como primera línea de tratamiento; al presentar menor tasa de recurrencia y menor requerimiento de reintervenciones que aquellos tratados con escleroterapia o coagulación, y menor tasa de complicaciones que la cirugía.² La principal indicación es el sangrado hemorroidal que no responde a tratamiento farmacológico, seguido por el dolor y el prolapso.

En un estudio de Akihisa et al,^{19,1} La ligadura endoscópica de hemorroides sintomáticas de grado I a IV, con una media de 8 bandas colocadas por sesión (rango de 4 a 14), demostró resultados excelentes en el 89% de los pacientes, sin hallarse complicaciones severas en ninguno de los 82 pacientes incluidos (dolor severo, hemorragia tardía con requerimiento de transfusión, o trombosis).

Un estudio de casos¹⁴ de 750 pacientes con hemorroides internas grado II y III tratados con RBL demostró una tasa de curación del 93%, y una tasa de recurrencia de 11% luego de 2 años. 7% de los pacientes reportaron complicaciones menores.

Las complicaciones de la RBL pueden clasificarse en leves y severas, siendo las primeras las más comunes. Numerosos estudios evidenciaron distintas tasas de complicación, que varían entre el 3% y 18%,^{20,18} siendo las más frecuentes el dolor y el sangrado secundario leve.² La tasa de readmisión hospitalaria se encuentra entre el 1.2 y 2.5%.¹⁶

Una revisión de 39 trabajos que incluyen 8060

pacientes mostró complicaciones en 14%, correspondiendo 5,8% a dolor leve a moderado, 1,7% a sangrado menor (que se produce con más frecuencia en los primeros días postprocedimiento con la ulceración de la mucosa y caída de la hemorroide trombosada), 0,05% a infección y 0,4% a fístula y fisura anal.³² Se describen otras complicaciones menos frecuentes como retención aguda de orina, priapismo, síntomas vasovagales, bacteremia, estenosis anal, incontinencia fecal.^{26,11,29,25} Complicaciones severas incluyen sangrado masivo, trombosis hemorroidal, abscesos perianales y sepsis.

Diversos estudios funcionales mostraron que no existen cambios significativos en la manometría ano-rectal luego de una RBL, tanto en la presión máxima basal como en la presión de máxima contracción voluntaria.^{14,10,17}

Las contraindicaciones principales son relativas y secundarias a enfermedad estructural adyacente, como la enfermedad de Crohn ano-rectal. La inmunosupresión es otra contraindicación relativa. La anticoagulación debe suspenderse una semana previa y dos semanas posteriores al procedimiento.²⁷

La RBL demostró sustancialmente mejores resultados a largo plazo comparado con el tratamiento médico solamente, sin asociarse a morbilidad significativa.²

Según el metaanálisis de Shanmugam et al,²⁸ la hemorroidectomía se asocia a mayor dolor, mayor tasa de complicaciones y mayor tiempo de recuperación postquirúrgica, y no demostró mayor efectividad que la RBL en el tratamiento a largo plazo de hemorroides de grado II.¹⁹

Las principales indicaciones de hemorroidectomía incluyen el fracaso del manejo no quirúrgico, las complicaciones agudas como estrangulación o trombosis hemorroidal, la preferencia del paciente, y patología ano-rectal preexistente como fístula o abscesos que requieren un abordaje quirúrgico.¹³

La hemorroidopexia circular, con sutura mecánica o con engrampadora, constituye un método más tolerable en términos de recuperación, con menor dolor postoperatorio que la hemorroidectomía,^{3,31,24,24,9} a expensas de una mayor tasa de recurrencia a largo plazo (10-25% comparado con 6% de la hemorroidectomía).³ No obstante, está indicada solamente para hemorroides internas circunferenciales grado III asociadas a prolapso, y requiere de cirujanos entrenados ya que las complicaciones pueden ser graves y poner en riesgo la vida,^{15,12} se incluyen sangrado, infección, dehiscencias de suturas, fístulas rectovaginales, estenosis anal y sepsis.^{23,6,8}

La ligadura de arterias hemorroidales guiada por doppler es un método quirúrgico, bajo anestesia general, efectivo en el tratamiento de hemorroides internas grado II a III. Es más costoso y cruento que la RBL, y registra mayor dolor postprocedimiento. Presenta una tasa de recurrencia de hasta 30% a un año.⁷ La recidiva a largo plazo del prolapso hemorroidal está dada por la revascularización de las ramas de la arteria hemorroidal superior.

Conclusión

Ante el fracaso del tratamiento médico conservador, se recomienda la ligadura endoscópica con bandas elásticas para hemorroides internas de grado II y III como primera línea de tratamiento, por su alta efectividad y baja tasa de complicaciones. Este método se realiza en nuestro centro desde hace 36 años con resultados semejantes a los reportados internacionalmente y una evolución a largo plazo favorable. Si bien la hemorroidectomía es un método efectivo y con baja recurrencia, debería reservarse para enfermedad avanzada y hemorroides mixtas (hemorroides externas asociadas) por sus mayores costos, así como mayor tasa y severidad de complicaciones.

Bibliografía

1. Akihisa F, Toru K, Hiroaki A y col. *Retroflexed endoscopic multiple band ligation of symptomatic internal hemorrhoids*. Gastroenterol Endosc 59: 380-384, 2004.
2. Albuquerque A. *Rubber band ligation of hemorrhoids: A guide for complications*. World J Gastrointest Surg 8: 614-620, 2016.
3. Altomare D F, Giuratrabocchetta S. *Conservative and surgical treatment of haemorrhoids*. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 10: 513, 2013.
4. Barron J. *Office ligation of internal hemorrhoids*. Am J Surg 105: 563-570, 1963.
5. Blaisdell PC. *Office ligation of internal hemorrhoids*. American J Sur 96: 401-404, 1958.
6. Brown S, Baraza W, Shorthouse A. *Total rectal lumen obliteration after stapled haemorrhoidopexy: a cautionary tale*. Tech Coloproctol 11: 357-358, 2007.
7. Brown, Steven R., et al. *Haemorrhoidal artery ligation versus rubber band ligation for the management of symptomatic second-degree and third-degree haemorrhoids (HubBLE): a multicentre, open-label, randomised controlled trial*. Lancet 388: 356-364, 2016.
8. Bufo A, Galasse S, Amoroso M. *Recurrent severe postoperative bleeding after stapled hemorrhoidopexy requiring emergency laparotomy*. Tech Coloproctol 47: 1837-1845, 2006.
9. Burch J, Epstein D, A Baba-Akbari S y col. *Stapled haemorrhoidopexy for the treatment of haemorrhoids: a systematic review*. Colorectal Dis 11: 233-243, 2009.
10. Bursics A, Weltner J, Faultner LE y col. *Ano-rectal physiological changes after rubber band ligation and closed haemorrhoidectomy*. Colorectal Dis 6: 58-61, 2004.
11. Cintron R, Abcarian H. *Benign anorectal: hemorrhoids*. The ASCRS Textbook of Colon and Rectal Surgery. New York, NY: Springer-Verlag. 156-177, 2007.
12. Cirocco W C. *Life threatening sepsis and mortality following stapled hemorrhoidopexy*. Surgery 143: 824-829, 2008.
13. Clinical Practice Committee, and American Gastroenterological Association. *American Gastroenterological Association medical position statement: Diagnosis and treatment of hemorrhoids*. Gastroenterology 126: 1461-1462, 2004.
14. El Nakeeb M, Fikry A, Omar W A y col. *Rubber band ligation for 750 cases of symptomatic hemorrhoids out of 2200 cases*. World J Gastroenterol 14: 6525-30, 2008.
15. Grigoropoulos P, Kalles V, Papanagiotou I y col. *Early and late complications of stapled haemorrhoidopexy: a 6-year experience from a single surgical clinic*. Tech Coloproctol 15: 79-81, 2011.
16. Guy R J, Seow-Choen F. *Septic complications after treatment of haemorrhoids*. Br J Sur 90: 147-156, 2003.
17. Izadpanah A, Seyed Vahid H M, Mahjoob M. *Comparison of electrotherapy, rubber band ligation and hemorrhoidectomy in the treatment of hemorrhoids: a clinical and manometric study*. MEJDD 2: 9-13, 2010.
18. Komborozos, Vassilios A, Skrekas G J, Pissiotis C A. *Rubber band ligation of symptomatic internal hemorrhoids: results of 500 cases*. Digestive surgery 17: 71-76, 2000.
19. Lohsiriwat V. *Hemorrhoids: from basic pathophysiology to clinical management.* World journal of gastroenterology. World J Gastroenterol 18: 2009-2017, 2012.
20. Longman RJ, Thomson WHF. *A prospective study of outcome from rubber band ligation of piles*. Colorectal Dis 8: 145-148, 2006.
21. MacRae H M, McLeod R S. *Comparison of hemorrhoidal treatments: a meta-analysis*. Canad J Surg 40: 14-17, 1997.
22. MacRae H M, Temple LKF, McLeod R S. *A meta-analysis of hemorrhoidal treatments*. Seminars in Colon and Rectal Surgery. 13, 2002.
23. McDonald, P J., R. Bona, and C. R. G. Cohen. "Rectovaginal fistula after stapled haemorrhoidopexy." Colorectal Dis 6: 64-65, 2004.
24. Ommer A, Hinrichs, J, Möllenberg H y col. *Long-term results after stapled hemorrhoidopexy: a prospective study with a 6-year followup*. Diseases of the colon & rectum 54: 601-608, 2011.
25. Pattana-arun, J, Wesarachawit W, Tantiphlachiva K y col. *A comparison of early postoperative results between urgent closed hemorrhoidectomy for prolapsed thrombosed hemorrhoids and elective closed hemorrhoidectomy*. Journal of the Medical Association of Thailand 92: 1610-5, 2009.
26. Sayfan J. "Complications of Milligan-Morgan hemorrhoidectomy" Digestive surgery 18: 131-133, 2001.
27. Schrock T R. *Hemorrhoids: nonoperative and interventional management*. Advanced therapeutic endoscopy. Raven Press, New York: 91-104, 1991.
28. Shanmugam V, Thaha M A, Rabindranath K S y col. *Rubber band ligation versus excisional haemorrhoidectomy for haemorrhoid*. Cochrane Database Syst Rev 20;(3):CD005034. doi: 10.1002/14651858.CD005034.pub2, 2005.
29. Sielezneff, I, Salle E, Lecuyer J y col. *Early postoperative morbidity after hemorrhoidectomy using the Milligan-*

- Morgan technique. A retrospective studies of 1134 cases.* J Chir(Paris) 134: 243-247, 1997.
30. Su M Y, Chiu Ch T, Lin W P y col. *Long-term outcome and efficacy of endoscopic hemorrhoid ligation for symptomatic internal hemorrhoids.* World J Gastroenterol 17: 2431-36, 2011.
31. Tjandra J J, Chan M K. *Systematic review on the procedure for prolapse and hemorrhoids (stapled hemorrhoidopexy).* Dis Colon Rectum 50: 878-892, 2007.
32. Wechter D G, Luna G K. *An unusual complication of rubber band ligation of hemorrhoids.* Dis Colon Rectum 30: 137-140, 1987.
-

"Un buen médico es aquel que se equivoca raramente, pero el perfecto, el que reconoce sus errores".

HIPÓCRATES (460 A DE C- 370 A DE C)

"Hay enfermedades que son raras, pero no lo somos las personas que las padecemos"

MIGUEL ÁNGEL ECHEITA. ENFERMO DE SÍNDROME MCLEOD

"Nada en biología tiene sentido, excepto a la luz de la evolución".

TEODOSIO DOBZHANSKY(1900-1975)

SIGNA
Artist



EXCELENCIA AL CUIDADO DE TU SALUD

Hoy más que nunca queremos cuidarte. Estudios diagnósticos y tratamientos ambulatorios seguros.

grupogamma.com



GRUPO GAMMA
440 INTEGRADA DE SALUD



INSTITUTO GAMMA
DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO AMBULATORIO

ÚNICO TOMÓGRAFO MULTISLICE CON 256 DETECTORES EN NUESTRA REGIÓN.



Hasta un 80% más de capacidad de detección **con un 80% menos de radiación.**



DIAGNÓSTICO
MÉDICO
OROÑO



Fue el primero y sigue siendo el único TC Multislice de nuestra región que ofrece los beneficios de la reconstrucción iterativa de cuarta generación.

La mejora en la calidad de las imágenes de bajo contraste, sin ruido, incrementa la capacidad de detección entre un 43 a un 80%, y al mismo tiempo permite reducir la dosis de radiación en un 80%. Sus principales aplicaciones cardiológicas incluyen: coronariografía no invasiva, carga aterosclerótica con score de calcio, estudio de estenosis aórtica con indicación de TAVI, entre otros.

- 📍 Bv. Oroño 1510 / 1526
- 📍 NUEVO E. Lcheverría BLD. Alta Rosario Shopping
- ☎ Tel: 523 2329 / 525 2200
- 🌐 www.dicogmedica.com

SOFTWARE DE DIAGNÓSTICOS POR IMÁGENES Y PROTOCOLOS



TÁCTICO

Gestión estratégica médica

Orientado a empresas de generación de informes de imágenes, ecografías, radiografías, cámara gamma, etc. Contempla el circuito de recepción, administración, contabilidad, gestión con obras sociales / profesionales, otros. Los informes generados pueden ser compartidos por nuestra App con los médicos efectores/ prescriptores o pacientes.

Además pueden recibir notificaciones de estudio listo para retirar por email o whatsapp.



Consultar por email a ventas@hnader.com.ar o cel.34.15769758
Desarrolla y Comercializa HN SOFTWARE & CONSULTORIA

 @SoftwareTactico  @hn_software

www.hnader.com.ar



CRUZ AZUL

COMPLEJO DE SALUD



ANESTESIOLOGÍA - ADOLESCENCIA - ALERGIAS - CARDIOLOGÍA - CIRUGÍA GENERAL - CIRUGÍA VASCULAR - CLÍNICA MÉDICA
COLOPROCTOLOGÍA - DERMATOLOGÍA - DIAGNÓSTICO POR IMÁGENES - ENDOCRINOLOGÍA - FISIATRÍA Y KINESIOLOGÍA
FLEBOLOGÍA - GASTROENTEROLOGÍA - GERIATRÍA - GINECOLOGÍA - HEPATOLOGÍA - INMUNOLOGÍA - MEDICINA DEL DEPORTE
MEDICINA DEL DOLOR - MEDICINA ESTÉTICA - NEONATOLOGÍA - NEUROCIRUGÍA - NEUROLOGÍA - NUTRICIÓN - OBSTETRICIA
ODONTOLOGÍA - OFTALMOLOGÍA - ORTOPEDIA - OTORRINOLARINGOLOGÍA - PEDIATRÍA - PSICOLOGÍA - TRAUMATOLOGÍA - UROLOGÍA



ESTRATEGIAS PARA LA PREVENCIÓN DE LA DEPRESIÓN GERIÁTRICA

BELÉN RIVERA-CORVALÁN^{1*}, RICARDO CARTES-VELÁSQUEZ²

1) Fundación Kimntrum, Chile

2) Universidad Andrés Bello Sede Concepción

Recibido: 21-05-2020

Aprobado para su publicación: 16-09-2020

Resumen

El objetivo general de este trabajo es describir los principales factores y/o mecanismos preventivos de la depresión geriátrica. Este fenómeno no sólo se constituye como una imposibilidad de desarrollar un envejecimiento satisfactorio, sino también representa una posible causa de mortalidad para la población adulta mayor. La revisión se organiza en dos grandes secciones de factores “Prevención psicosocial”, y “Prevención Física”. Dentro de la primera se encuentran los programas de salud comunitaria; el envejecimiento activo en el ámbito intelectual, el cual se subdivide en participación en voluntariados y la pedagogía gerontológica; y el modelo de ocio activo. En la segunda sección se engloban otros dos factores, siendo estos los hábitos alimenticios; y el desarrollo de la actividad física. En conclusión, el eje central de todos los factores preventivos de la depresión geriátrica se enmarca dentro de la adopción de un envejecimiento activo, entendiéndose este no sólo como la realización de nuevas o ya existentes actividades en la adultez mayor, sino que además estas se adecúan a las características, demandas, necesidades y contextos de cada sujeto.

Palabras clave: Depresión geriátrica, prevención, ocio.

STRATEGIES FOR THE PREVENTION OF GERIATRIC DEPRESSION

Abstract

The general objective of this work is to describe the main factors and / or preventive mechanisms of the geriatric depression. This phenomenon not only constitutes an inability to develop a satisfactory aging, but also represents a possible cause of mortality for the elderly population. The review is organized into two major sections of factors “Psychosocial prevention” and “Physical prevention”. Within the first one are the community health programs; Active aging in the intellectual sphere, which is subdivided into volunteer participation and gerontological pedagogy; and the active leisure model. In the second section two other factors are included, these being the eating habits; and the development of physical activity. In conclusion, the central axis of all preventive factors of the geriatric depression is part of the adoption of active aging, understood not only as the realization of new or existing activities in adulthood, but also these are adapted to the characteristics, demands, needs and contexts of each subject.

Keywords: Geriatric depression, prevention, leisure.

* briverac@kimntrum.org

Introducción

Según el “World Population Prospects”, se espera que para el año 2050 el número de personas adultas mayores duplique la cifra existente en el año 2017. Esto significará un aumento de 962 millones de personas a 2100 millones y para el año 2100 será de aproximadamente 3100 millones.¹⁻³

Junto al incremento tanto a nivel mundial como a nivel nacional, comienzan a visibilizarse una suma de nuevos fenómenos ligados al desarrollo íntegro de la adultez mayor, respondiendo estos a componentes físicos y psicosociales propios de la edad.⁴ Una de las grandes problemáticas existentes en esta población es la manifestación de la depresión geriátrica (DG), la cual en el año 2010 se espera que sea la segunda causa de mayor morbilidad y mortalidad entre los adultos mayores.⁵ Aun cuando la prevalencia de DG y sus síntomas asociados son altos, esta tiende a subvalorarse en los ámbitos de prevención y tratamiento, facilitando finalmente el incremento de este fenómeno.⁶

Un adecuado proceso de prevención o tratamiento de la DG, consta en primera instancia en identificar los factores de riesgo asociados, entre ellos: pertenecer al sexo femenino;⁷ el bajo nivel educativo;⁸ la falta de apoyo social⁹; la percepción de soledad;^{10,11} elevada existencia de duelos, tanto físicos como psicosociales;¹² síndrome de locomoción;¹³ dependencia, y por consiguiente la falta de autonomía;¹⁴ el deterioro o declive cognitivo;¹⁵ discapacidad visual;¹⁶ trayectoria o antecedentes clínicos previos de depresión o síntomas depresivos;¹⁷ entre otros.

El objetivo de este trabajo es describir las principales estrategias de prevención de la DG, cubriendo la “Prevención psicosocial” y la “Prevención Física”.

Prevención Psicosocial

Una primera estrategia corresponde a las **intervenciones comunitarias**. Estas tienen como objetivo aumentar las interacciones o participaciones sociales entre adultos mayores, otorgando mayor acceso al apoyo social, sentido a la vida actual, y mantenimiento de las funciones cognitivas mediante el incremento de la plasticidad neuronal.¹⁸

Un claro ejemplo de lo anterior se observa en los resultados del estudio realizado por Hikichi *et al.*¹⁹ en el cual se demostró que la participación de los sujetos se encuentra significativamente asociada a menores incidencias en el desarrollo de discapacidad funcional, sien-

do por lo tanto la participación comunitaria un elemento efectivo de prevención. Gleit *et al.*²⁰ establecieron que, dentro de las interacciones llevadas a cabo en la participación social, aquellas específicamente voluntarias, y que por ende que comprometan la proactividad de los sujetos, tienen mayor impacto en las funciones preventivas, en comparación a aquellas interacciones rutinarias llevadas a cabo en la cotidianidad con familiares o cercanos. Con respecto a esto último, Chou & Chi^{21,22} refieren un mayor detalle al rol de apoyo social otorgado por el sistema familiar, especificando que aquellos adultos mayores que tienden a recibir mayor apoyo social de miembros que no viven con ellos, tienden a reportar menos síntomas depresivos, pero asumiendo de igual forma que el apoyo social de miembros de la familia que viven con ancianos no se asocia a un predictor significativo de síntomas depresivos.

Sumado a la función de apoyo social, la conformación de los programas de salud con abordaje comunitario incluye intervenciones específicas hacia y desde instituciones de salud mental, en las cuales el principal incentivo es innovar en posibles estrategias de prevención acorde a la propia complejidad y características del contexto en el cual se ve inmerso cada sujeto. Si bien los abordajes de trabajo práctico son variados, la intervención comunitaria tiene como eje principal el aspecto relacional y participativo, observando por lo tanto a la propia comunidad como un sujeto activo de transformación social, el cual posee herramientas necesarias para abordar las problemáticas presentes en personas en situación de vulnerabilidad.²³

Una segunda estrategia de prevención psicosocial, es el desarrollo del **envejecimiento activo** en el ámbito intelectual, esta puede llevarse a cabo mediante dos principales áreas. Una de ellas es la participación voluntaria o voluntariado, la cual según resultados del estudio descriptivo-comparativo de Ferrada & Zavala,²⁴ otorga a los adultos mayores un mayor grado de bienestar psicológico, en comparación a aquellos adultos mayores no voluntarios. El permanecer activo en la vejez mediante actividades de voluntariado propicia ciertos beneficios individuales tales como el sentimiento de utilidad, alta autoestima, incremento de relaciones sociales, mejora en el estado de ánimo, mayor satisfacción vital y menos síntomas depresivos.^{25, 26}

Existen variadas actividades de voluntariado, siendo algunas de estas enfocadas a la conservación y transmisión de la memoria colectiva; la preservación de lazos

intergeneracionales extrafamiliares; aportaciones a las problemáticas sociales, políticas o económicas;²⁵ o las participaciones voluntarias escolares descrita por Parisi *et al.*,²⁷ en las que adultos mayores son entrenados como tutores y mentores de alumnos de diversas escuelas, en las áreas de literatura, matemática y habilidades de comportamiento social.

Por otra parte, la formación permanente es otra actividad dentro del envejecimiento activo, en ella se encuentran los Programas Universitarios de Mayores, lo cuales se plantean como instancias democráticas de conocimiento, en donde el sujeto puede descubrir nuevos ámbitos de interés, así como también seguir desarrollando capacidades hasta el momento olvidadas.²⁸ Esto último se enmarca dentro de una nueva subdisciplina dentro de la pedagogía, capaz de entregar oportunidades de aprendizaje a los adultos mayores, favoreciendo no sólo que estos sepan más, sino también otras herramientas acordes a sus demandas, deseos y necesidades. Este nuevo campo de la educación se denomina de diversas formas, siendo alguno de ellos “andragogía”, “pedagogía gerontológica”, “gerantagogía”, “gerontopedagogía”, entre otros.^{29, 30}

Una tercera estrategia de prevención psicosocial es el modelo de **ocio activo** en las personas mayores.³¹ En este se plantea la utilización del tiempo libre mediante actividades de turismo, en el cual además los sujetos puedan relacionarse satisfactoriamente en el descubrimiento de otros escenarios. Todo lo anterior surge como una forma preventiva específica hacia la valoración negativa que existe frente a la jubilación, proceso que al ser vivenciado como un duelo de los roles previamente establecidos se constituye como un factor de riesgo para DG.³³

En un estudio de carácter cuantitativo realizado por Cuenca & San Salvador,³⁴ se pretendió contrastar la importancia concedida al ocio para un envejecimiento satisfactorio, concluyendo que, a mayor importancia concedida al ocio, mayor es el nivel de participación en actividades recreativas de ocio, repercutiendo finalmente en una mayor sensación de bienestar general entre los adultos mayores participantes.

Existen ciertos elementos condicionantes para el óptimo desarrollo de actividades de ocio, siendo el principal de ellos el rol económico en la adecuación a las actividades de ocio. Adultos mayores con mayor estabilidad económica son más propensos a realizar más actividades de ocio, así como también a desarrollar estas en espacios más adecuados. Además, suelen disponer de

una red familiar y social amplia, buenas condiciones de salud, y buen nivel educativo.³⁵ Ahora bien, una de las características fundamentales del ocio es que no responde a ninguna obligación o fin en particular, es voluntario, y al llevarse a cabo causa gran satisfacción.³⁶ Por lo tanto, la realización o desarrollo exitoso de prácticas de ocio no necesariamente tendrían que verse sujetas al alcance socioeconómico de los sujetos, sino más bien al contexto en el cual se ve inmerso.³⁷

Ihle *et al.*³⁸ establecieron que aquellos adultos mayores que en su edad media, de aproximadamente 45 años, adoptaron un estilo de vida con prácticas de ocio activo, tenían mejores funcionamientos cognitivos en la vejez. Por lo tanto, este factor preventivo debe pertenecer a una trayectoria que lo anteceda.

Prevención Física

Existen dos caminos interrelacionados entre sí, los hábitos alimenticios y el desarrollo de la actividad física. Los **hábitos alimenticios** se enmarcan como una cuarta estrategia preventiva. Aquí se recalca la importancia a la adherencia a la dieta Mediterránea, la cual se basa en el consumo de aceite de oliva como principal fuente de grasa, pescado (Omega 3), frutas y verduras. En contraposición, dietas con alto consumo de azúcar, carnes procesadas, granos refinados y productos lácteos altos en grasa se asocian significativamente con síntomas depresivos en la adultez mayor.³⁹⁻⁴²

Dentro de los hábitos positivos, se incluye además el consumo de suplementos alimentarios o medicinas alternativas de carácter natural, las cuales pretenden complementar la utilización de medicamentos en la adultez mayor o dietas desbalanceadas. Algunos de los principales suplementos son StJohn´sWort (SJW) o Hypericum perforatum, la cual es una flor silvestre; S-adenosyl-L-methionine (SAME); Ginkgo Biloba; Huperzia Serrata, hierba china; Vitamina B; aceite de coco,⁴³ y el consumo e ingesta de vitamina D, la cual destaca mayoritariamente en su rol preventivo de le DG.⁴⁴

La quinta estrategia preventiva es el desarrollo de la **actividad física**. Almagro *et al.*⁴⁵ en su revisión sistemática indican que existe una relación inversa entre la práctica de actividad física y síntomas depresivos. Sumado a esto, la importancia no radica necesariamente en la intensidad de la práctica, sino en la frecuencia de la misma, siendo lo principal en el caso de la población adulta mayor la disminución del sedentarismo como estilo de vida. La práctica regular de ejercicios físicos dis-

minuye el riesgo de desarrollar discapacidades físicas y cognitivas, además de soslayar la dependencia funcional que se genera a partir de estas.⁴⁶ Además, García *et al.*⁴⁷ establecieron que la actividad física incide en la felicidad de las personas adultas mayores, siendo aún mayor el nivel de felicidad en aquellos que en algún momento de sus ciclos vitales, es decir en el pasado, presente o de manera continua, hayan desarrollado activamente ejercicios físicos.

La pérdida de fuerza, masa muscular y densidad ósea son factores presentes en el transcurso de la vejez, por tal razón existen ejercicios y formas específicas de desarrollo que se adecúan a los cambios físicos propios de la edad. A grandes rasgos, la actividad física en la adultez mayor se debe enfocar hacia los ámbitos de resistencia, flexibilidad, equilibrio y de protección cardiovascular,⁴⁸ los cuales se visualizan en el mejoramiento de actividades cotidianas tales como el pararse y levantarse, el desplazamiento expedito, y potenciamiento del ritmo y coordinación de la marcha. Para lo anterior existen además recomendaciones generales, tales como contar con espacios físicos seguros, implementos manipulables y conocidos, evitar cambios bruscos de temperatura, y no generar ejercicios extenuantes o que traigan consigo riesgo de caídas.⁴⁹

Con respecto a esto último, es importante recalcar que el desarrollo de la actividad física en la vejez se encuentra estrechamente relacionado con el espacio en el que se desarrolla, elemento que realzan los modelos ecológicos, quienes postulan que la planificación urbana, la arquitectura y el transporte público en los cuales se desenvuelve cada sujeto, influencia en los comportamientos de la actividad física.⁵⁰

Comentarios

El incremento poblacional de adultos mayores a nivel mundial, ha propiciado el surgimiento de fenómenos particulares a la vejez, siendo uno de los principales la DG.³ Frente a esto, la identificación de los principales factores de riesgo asociado al desarrollo de la depresión en la vejez brinda la oportunidad de anteponerse mediante mecanismos preventivos claves.

Al observar detalladamente la descripción de la mayoría de los factores, es posible deducir la fuerte interrelación existente entre estos. Por una parte, parece pertinente establecer que existen dos características u objetivos comunes a la hora de su intervención. Uno de ellos es el concepto de resiliencia, el cual enfatiza las fortalezas per-

sonales de los adultos mayores, en vez de las deficiencias o enfermedades que estos presenten en el transcurso de su vejez. Esto se relaciona con una aproximación positiva del envejecer, del encuentro armonioso del sentido y propósito de la vida.⁵¹ En sí la adopción de la resiliencia en las etapas tardías ha modificado las perspectivas anteriormente existentes, las cuales retrataban el envejecimiento como una fase de declive y vulnerabilidad.⁵²

El ejemplo más claro de lo anteriormente descrito son las funciones que se desprenden mayoritariamente del factor preventivo del envejecimiento activo en su ámbito intelectual. La participación en voluntariados, así como el desarrollo continuo de las capacidades de aprendizaje, propician esta nueva perspectiva de observar a la vejez como una instancia de valoración positiva del tiempo libre, otorgando finalmente un sentido y propósito de vida en los participantes.²⁴

Una segunda característica común a considerar en el desarrollo de las formas preventivas, es la contextualización de estas acorde a las necesidades particulares de cada sujeto. Pues programas preventivos generales que no se adecúan a las demandas de las personas no ofrecen un impacto notorio en la prevención de la DG.⁵³ En ese sentido, los programas de salud comunitaria, centrados en la comunidad propiamente tal, plantean tres maneras distintas de intervención. Una de ellas es potenciar los factores protectores ya existentes en los colectivos de personas, activando la participación de estos. Una segunda es capacitar a los sujetos como agentes intermediarios entre instituciones formales y la propia comunidad, pudiendo de esta forma generar redes de comunicación y contención. Y la tercera es ver a la comunidad como un espacio en la cual se desarrollan reflexiones, discursos y actitudes sociales específicas ante los fenómenos sociales.⁵⁴⁻⁵⁶ Estas tres formas de intervención deben estar en constante relación con las necesidades y demandas de la propia comunidad, así como también en diálogo directo con los propios intereses y condiciones de los sujetos que conforman el contexto de relación comunitaria. De esta forma, al generar intervenciones contextualizadas se incrementa la identificación de los sujetos participantes como importantes en la conformación de sus relaciones voluntarias, aumentando finalmente su autoestima y rol activo en la participación ejercida.⁵⁵ Sumado a esto, las redes de contención comunitaria se presentan como una vía hacia una sociedad más inclusiva, en la cual los adultos mayores en posible situación de vulnerabilidad puedan ser asistidos desde la propia comunidad.⁵⁶

Ahora bien, para la conformación propiamente tal de programas de salud comunitaria existen a su vez 3 vías o requisitos principales, siendo el primero de estos la generación de espacios de encuentro comunitario, en los cuales se intercambien las inquietudes compartidas acerca del proceso de salud-enfermedad. Segundo, que la información que se genere en los procesos de interacción sea de circulación clara y accesible para la comunidad. Y tercero, que quienes participen activamente tengan la posibilidad de incidir en las decisiones llevadas a cabo. Con todo lo anterior se pretende que la prevención de salud mental no sólo se encuentre centralizada en instituciones especializadas, sino que se genere un proceso de ampliación de redes participativas.⁵⁶ Por todo lo anterior, la participación comunitaria, tanto en población general como específicamente adulta mayor, resulta favorable frente a posibles fracasos de programas diseñados que no consideren las necesidades de la comunidad.

Mediante la participación de los sujetos se propician las condiciones ideales para la obtención de una mejor calidad de vida, convirtiéndose finalmente en sujetos políticos dentro de su propio contexto.⁵⁶ Las personas involucradas incorporan elementos subjetivos ligados a los sentimientos de integración y a la percepción de poder acudir a ayudar en caso de ser necesario; siendo por lo tanto la utilidad, la funcionalidad y la valoración que le otorgan los adultos mayores a la participación comunitaria los principales elementos protectores.⁵⁸

La adecuación a las necesidades de cada sujeto podría representar un desafío para profesionales y personas interesadas en el trabajo con población adulta mayor, los cuales deben tener en consideración que las propias herramientas que poseen deben adaptarse constantemente a las demandas y necesidades de los sujetos en cuestión. Un ejemplo práctico de este desafío sería la adecuación de factores tales como la dieta que cada adulto mayor

posee, la adopción de una vida no sedentaria y la realización de una amplia gama de actividades de ocio, las cuales podrían depender en gran medida del acceso y uso tanto de recursos materiales y/o económicos que cada sujeto posee, como también de las capacidades físicas y funcionales que estos posean en su vejez.⁵⁹

En la información encontrada es posible evidenciar que aún en la actualidad existen ciertos vacíos en torno a las condiciones necesarias para la realización correcta de los factores preventivos, pudiendo ser este escenario una oportunidad de futuras líneas de trabajo o investigación. Por ejemplo, no es claro si es un mayor grado de interacción social lo que propicia un mejor desarrollo funcional (físico y cognitivo) en la adultez mayor, o viceversa si son estas funciones las que permitirían una mayor o menor participación en los programas comunitarios. Ahora bien, acorde a las características inclusivas de las intervenciones comunitarias, no debiesen existir limitantes o requisitos de participación, propiciando por lo tanto la posibilidad de activismo aún en sujetos con dificultades funcionales.

Conclusión

Se establecieron cinco formas de prevención clave, agrupadas en psicosociales y físicas. En el primer grupo se encuentran los programas de salud comunitaria, el envejecimiento activo en el ámbito intelectual (participación en voluntariados y la pedagogía gerontológica) y el modelo de ocio activo. En el segundo grupo se incluyen hábitos alimenticios y el desarrollo de la actividad física. En términos generales, el eje central de todos los factores preventivos se enmarca dentro de la adopción de un envejecimiento activo, entendiéndose este no solo como la realización de ya existentes o nuevas actividades en la adultez mayor, sino, además, que éstas se adecúen a las características y contexto en el cual se ve inmerso cada sujeto.

Referencias

1. ONU. World Population Prospects. Disponible en https://esa.un.org/unpd/wpp/Publications/Files/WPP2017_KeyFindings.pdf, 2017.
2. ENCAVIDAM. *Principales resultados de la Encuesta de Calidad de Vida del Adulto Mayor, e Impacto del Pilar Solidario*. Disponible en https://www.previsionsocial.gob.cl/sps/download/estudios-previsionales/encuesta-de-proteccion-social/documentos-eps/documentos-eps-2018/encavidam_resultados_junio2018.pdf, 2018.
3. CASEN. *Adultos Mayores 2015*. Disponible en http://observatorio.ministeriodesarrollosocial.gob.cl/casemultidimensional/casen/docs/CASEN_2015_Resultados_adultos_mayores.pdf, 2015.
4. Carmona Valdés SE. *La contribución de la vida social al bienestar en la vejez*. *Entreciencias* 3: 393-401, 2015.
5. OMS. *¿Qué repercusiones tiene el envejecimiento mundial en la salud pública?* Disponible en <http://www.who.int/features/qa/42/es/index.html>, 2011.

6. Steinman LE, Frederick JT, Prohaska T. y col. *Recommendations for treating depression in community-based older adults*. Am J Prev Med 33: 175-81, 2007.
7. Sánchez-García S, Juárez-Cedillo T, Gallegos-Carrillo K. y col. *Frecuencia de los síntomas depresivos entre adultos mayores de la Ciudad de México*. Salud Mental 35: 71-77, 2012.
8. Pontificia Universidad Católica de Chile y Caja los Andes. *10 años de la Encuesta de Calidad de Vida en la Vejez. Chile y sus mayores*. Disponible en http://adultomayor.uc.cl/docs/Libro_CHILE_Y_SUS_MAYORES_2016.pdf, 2017.
9. Castellano Fuentes CL. *La influencia del apoyo social en el estado emocional y las actitudes hacia la vejez y el envejecimiento en una muestra de ancianos*. Int J Psychol Psychological Ther 14: 365-77, 2014.
10. Alpass FM, Neville S. *Loneliness, health and depression in older males*. Aging Mental Health 7: 212-16, 2003.
11. Acosta Quiroz CO, Tánori Quintana J, García Flores R. y col. *Soledad, depresión y calidad de vida en adultos mayores mexicanos*. Rev Psicol Salud 27:179-88, 2017.
12. Kennedy GJ. *Geriatric depression: A clinical guide*. Guilford Publications; 2015.
13. Nakamura M, Hashizume H, Nomura S. y col. *The relationship between locomotive syndrome and depression in community-dwelling elderly people*. Curr Gerontol Geriatrics Res 2017: 1-6, 2017.
14. Urbina Torija JR, Flores Mayor JM, García Salazar MP. Y col. *Síntomas depresivos en personas mayores: Prevalencia y factores asociados*. Gac Sanit 21: 37-42, 2007.
15. Spyrou IM, Frantzidis C, Bratsas C. y col. *Geriatric depression symptoms coexisting with cognitive decline: A comparison of classification methodologies*. BSPC 25: 118-29, 2016.
16. Ribeiro MVMR, Júnior HR, Nogueira H. y col. *Association between visual impairment and depression in the elderly: a systematic review*. Arq Bras Oftalmol 78: 197-201, 2015.
17. Mahmoud M, Abdel-Fadeel N, Fadeel A. y col. *Geriatric Depression: prevalence, risk factors, and relationship to physical illness in a sample of medical clinic outpatients*. Middle East Curr Psychiatry 23: 93-8, 2016.
18. Kramer AF, Erickson KI, Colcombe SJ. *Exercise, cognition, and the aging brain*. J Appl Physiol 101: 1237-42, 2006.
19. Hikichi H, Kondo N, Kondo K. y col. *Effect of a community intervention programme promoting social interactions on functional disability prevention for older adults: propensity score matching and instrumental variable analyses, JAGES Taketoyo study*. J Epidemiol Community Health 69: 905-10, 2015.
20. Gleib DA, Landau DA, Goldman N. y col. *Participating in social activities helps preserve cognitive function: an analysis of a longitudinal, population-based study of the elderly*. Int J Epidemiol 34: 864-71, 2005.
21. Chou KL, Chi I. *Comparison between elderly Chinese living alone and those living with others*. J Gerontological Soc Work 3: 51-6, 2000.
23. Bang C. *Estrategias comunitarias en promoción de salud mental: construyendo una trama conceptual para el abordaje de problemáticas psicosociales complejas*. Psicoperspectivas 13: 109-20, 2014.
24. Ferrada Mundaca L, Zavala Gutiérrez M. *Bienestar psicológico: adultos mayores activos a través del voluntariado*. Cienc Enfermería 20: 123-30, 2014.
25. Tomás MSA, Tomás EA, Suárez JR. *Voluntariado para mayores: ejemplo de envejecimiento participativo y satisfactorio*. REIFOP 45: 107-28, 2002.
26. Schwingel A, Niti MM, Tang C, Ng TP. *Continued work employment and volunteerism and mental well-being of older adults: Singapore longitudinal ageing studies*. Age Ageing 38: 531-37, 2009.
27. Parisi JM, Rebok GW, Seeman TE. y col. *Lifestyle activities in sociodemographically at-risk urban, older adults prior to participation in the Baltimore Experience Corps® Trial*. Activ Adapt Aging 36: 242-60, 2012.
28. Ortiz-Colón AM. *Los programas universitarios de personas mayores y el envejecimiento activo*. CIT 8: 55-62.
29. Bermejo L. *Envejecimiento activo, pedagogía gerontológica y buenas prácticas socioeducativas con personas adultas mayores*. Educación social. Rev d' intervenció Socioeducativa 51: 27-44, 2012.
30. García LB. *Gerontología Educativa (eBook online): Cómo diseñar proyectos educativos con personas mayores (Colección gerontología social)*. Ed. Médica Panamericana; 2015.
31. Marín Sánchez M, García González AJ, Troyano Rodríguez Y. *Modelo de ocio activo en las personas mayores: Revisión desde una perspectiva psicosocial*. Rev Int Cienc Soc Hum Sociotam 16: 147-67, 2006.
32. Kennedy GJ. *Geriatric depression: A clinical guide*. Guilford Publications; 2015.
33. Cuenca-Amigo M, San Salvador del Valle Doistua R. *La importancia del ocio como base para un envejecimiento activo y satisfactorio*. Rev Psico Deporte 25: 79-84. 2016.
34. Monteagudo MA, Cuenca-Amigo J, San Salvador del Valle R. *Aportaciones del ocio al envejecimiento satisfactorio*. Bilbao: Universidad de Deusto; 2014.

35. Rodríguez-Rodríguez V, Rojo-Pérez F, Fernández-Mayorales G. y col. *Recursos económicos y calidad de vida en la población mayor*. RIS 69: 195-227, 2011.
36. Cabeza MC. *Pedagogía del ocio: modelos y propuestas*. Universidad de Deusto; 2004
37. Montero García I, Bedmar Moreno M. *Ocio, tiempo libre y voluntariado en personas mayores*. Rev Univ Bolivariana: 61-84, 2010.
38. Ihle A, Oris M, Fagot D. y col. *The association of leisure activities in middle adulthood with cognitive performance in old age: The moderating role of educational level*. Gerontol 61: 543-50, 2015.
39. Masana MF, Haro JM, Mariolis A. y col. *Mediterranean diet and depression among older individuals: The multinational MEDIS study*. Exp Gerontology 2018; 110: 67-72, 2018.
40. Hernández-Galiot A, Goñi I. *Adherence to the Mediterranean diet pattern, cognitive status and depressive symptoms in an elderly non-institutionalized population*. Nutr Hosp 34: 338-44, 2017.
41. Pagliai G, Sofi F, Vannetti F. y col. *Mediterranean Diet, Food Consumption and Risk of Late-Life Depression: The Mugello Study*. J Nutr Health Aging 22: 569-574, 2018.
42. Martínez-González MA, Sánchez-Villegas A. *Food patterns and the prevention of depression*. Proc Nutr Soc 75: 139-46, 2016.
43. Varteresian T, Lavretsky H. *Natural products and supplements for geriatric depression and cognitive disorders: an evaluation of the research*. Curr Psychiatry Rep 16: 456, 2014.
44. Okereke OI, Singh A. *The role of vitamin D in the prevention of late-life depression*. J Affect Disord 198: 1-14, 2016.
45. Almagro Valverde S, Dueñas Guzmán MA, Tercedor Sánchez P. *Actividad física y depresión: revisión sistemática*. Rev Int Med Cienc Act Fís Deporte 14: 377- 92, 2014.
46. Córdoba R, Camaralles F, Muñoz E. y col. *Recomendaciones sobre el estilo de vida*. At Prim 46: 16-23, 2014.
47. Bohórquez Gómez-Millán MR, Lorenzo Fernández M, García González AJ. *Actividad física como promotor del autoconcepto y la independencia personal en personas mayores*. Rev Iberoamer Psicol Ejercicio Deporte 9: 533-546, 2014.
48. Fiatarone Singh MA. *Benefits of exercise and dietary measures to optimize shifts in body composition with age*. Asia Pac J Clin Nutr 11: 642-52, 2002.
49. MINSAL. *Programa de Estimulación Funcional de los Adultos Mayores: Taller de Estimulación de Funciones Motoras y Prevención de Caídas. Recomendaciones de buenas prácticas*. Disponible en <http://www.minsal.cl/sites/default/files/files/Taller%20Estimulaci%C3%B3n%20de%20Funciones%20Motoras%20y%20Preveni%C3%B3n%20de%20Ca%C3%ADas.pdf>.
50. Moran M, Van Cauwenberg J, Hercky-Linnewiel R. y col. *Understanding the relationships between the physical environment and physical activity in older adults: a systematic review of qualitative studies* Int J Behav Nutr Phy 11: 79, 2014.
51. Eyre H, Baune B, Lavretsky H. *Clinical advances in geriatric psychiatry: a focus on prevention of mood and cognitive disorders*. Psych Clin 38: 495-514, 2015.
52. Arciniega JDDU. *Resiliencia y envejecimiento*. Eur J Inv 4: 67-77, 2014.
53. Almeida OP. *Prevention of depression in older age*. Maturitas 79: 136-41, 2014.
54. Saavedra J. *Cuatro argumentos sobre el concepto de intervención social*. Cinta Moebio 53: 135-46, 2015.
55. Rodríguez AM, Rodríguez EM, Lourido BP. *Estrategias de intervención en promoción de la salud*. Fisioterapia 30: 238-43, 2008.
56. Bang C. *Estrategias comunitarias en promoción de salud mental: construyendo una trama conceptual para el abordaje de problemáticas psicosociales complejas*. Psicoperspectivas 13: 109-20, 2014.
57. Bronfman M, Gleizer M. *Participación comunitaria: ¿necesidad, excusa o estrategia? O de qué hablamos cuando hablamos de participación comunitaria*. Cad Saúde Pública 10: 111-22, 1994.
58. Herrera MS, Barros C, Fernández MB. *Predictors of Quality of Life in Old Age: A Multivariate Study in Chile*. J Popul Ageing 4: 121-39, 2011.
59. Hoeft TJ, Hinton L, Liu J, Unützer J. *Directions for effectiveness research to improve health services for late-life depression in the United States*. Am J Geriatr Psych 24: 18-30, 2016.

FACTORES INVOLUCRADOS EN LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR ATEROSCLERÓTICA Y SU POTENCIAL UTILIDAD COMO BIOMARCADORES

WALTER MARTINEZ LOAIZA¹, ANNY KATHERYNE RIVERA RUIZ¹, MONICA CHAVEZ VIVAS*²

¹ Programa de Medicina. Facultad de Salud. Universidad Santiago de Cali, Colombia.

² Departamento de Ciencias Biomédicas. Facultad de Salud. Universidad Santiago de Cali, Colombia.

Correspondencia: Mónica Chavez. Universidad Santiago de Cali. Campus Pampalinda. Calle 5, Cra 62. Cali - Colombia.

Recibido: 14-06-2020

Aprobado para su publicación: 26-10-2020

Resumen

Objetivo: Abordar los principales mediadores que actualmente están en estudio y son considerados potenciales biomarcadores de riesgo cardíaco con el fin de predecir y estratificar el riesgo de pacientes con sospecha de **Enfermedad Cardiovascular Aterosclerótica (ECVA)**.

Métodos: Se realizó una revisión en la que se analizaron y discutieron 93 artículos de investigación publicados en los últimos 10 años para comprender mejor la fisiopatología de la aterosclerosis y los biomarcadores potenciales que se pueden emplear en la ECVA.

Todos los hallazgos y aseveraciones de esta revisión se basan en información publicada como se enumera en las referencias.

Conclusiones: Se han identificado una serie de moléculas como potenciales biomarcadores que participan en las etapas que componen la aterosclerosis y preceden el desarrollo de la ECVA. Las citocinas: **interleucina 1-β (IL-1β), IL-6, IL-12, y el interferón-γ (INF-γ), proteína que se une al lipopolisacárido (LBP), metaloproteinasas de la matriz-9 (MMP-9) y la ciclofilina A (CypA)** son considerados potenciales predictores independientes de riesgo cardiovascular.

Palabras clave: Enfermedad cardiovascular aterosclerótica, biomarcadores, riesgo cardiovascular.

TOWARDS SOME POTENTIAL BIOMARKERS IN ATHEROSCLEROTIC CARDIOVASCULAR DISEASE

Abstract

Objective: To address the main mediators that are currently under study and regarded as potential biomarkers of cardiac risk to predict and stratify the risk of patients with suspected CVDs.

Methods: A review was conducted in which 92 research articles published in the last 10 years were analyzed and discussed to better delineate atherosclerosis pathophysiology along with the potential biomarkers that can be used in atherosclerotic cardiovascular disease. All of the findings and statements in this review are based on published information as listed in the references.

* monikchavez@gmail.com

*Conclusions: A series of molecules have been identified as potential biomarkers that participate in the stages involving atherosclerosis and precede the development of atherosclerotic cardiovascular disease. Cytokines as **interleukin 1-β (IL-1β), IL-6, IL-12, and interferon-γ (INF-γ), lipopolysaccharide binding protein (LBP), matrix metalloproteinases-9 (MMP9) and cyclophilin A (CypA)** are considered potential independent predictors of cardiovascular risk.*

Key words: *Atherosclerotic cardiovascular disease, biomarkers, cardiovascular risk.*

Introducción

La Enfermedad Cardiovascular (ECV) forma parte del conjunto de las enfermedades no transmisibles (ENT) que ha mostrado un marcado incremento en los últimos años, siendo una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en el mundo.^{1,2}

La Asociación Americana del Corazón, en su reporte del 2019 indican un incremento del 48% de ECVs como la enfermedad coronaria, la insuficiencia cardíaca, el accidente cerebrovascular (ACV) y la hipertensión arterial (HTA) en adultos mayores de 20 años en los Estados Unidos.³

En el año 2008, se reportó 17 millones de muertes debidas a ECVs, lo que constituye el 30% de las muertes registradas en el mundo.⁴ Se proyecta que para el año 2030 el número de muertes por año se incrementará a 23.6 millones.^{5,6} El 42% de las muertes serán debidas a la enfermedad cardíaca isquémica y el 34% al ACV.^{4,5}

Los reportes para el 2012 en Latinoamérica y el Caribe establecieron a las ECVs como las principales causas de mortalidad, representando el 33.7% de las tasas de mortalidad total.⁷

El incremento en los reportes de las ECVs se atribuye principalmente a estilos de vida no saludables, al crecimiento económico de las naciones en desarrollo y a una mayor expectativa de vida en los países desarrollados.^{8,9}

Los factores de riesgo conductuales más comúnmente asociados al desarrollo de las ECVs tienen que ver con el consumo de una dieta poco saludable, el sedentarismo, tabaquismo y consumo abusivo de alcohol. Estos factores desencadenan directamente la HTA, elevación sanguínea de lípidos y glucosa, el sobrepeso y la obesidad.⁵ Aunque la identificación y el control de estos factores de riesgo ha mejorado la prevención primaria de las ECVs, y la mortalidad asociadas a las ECVs sigue aumentando.

Los avances en buscar la forma de prevenir y diagnosticar oportunamente las ECVs se han centrado en el

estudio de nuevos biomarcadores asociados con el riesgo cardiovascular. En este artículo se revisará los principales compuestos que actualmente están en estudio y son considerados potenciales biomarcadores cardíacos para el diagnóstico y la estratificación del riesgo en pacientes con sospecha de ECV.

Son muchos los factores de riesgo de tipo general o sistémico que favorecen el desarrollo de las ECVs; sin embargo, la aterosclerosis se encuentra entre las causas principales para el desarrollo de las ECVs; la enfermedad afecta preferentemente a determinadas regiones de la circulación y produce manifestaciones clínicas singulares las cuales dependen del lecho vascular afectado.¹⁰

Fisiopatología de la ECV

La Enfermedad cardiovascular aterosclerótica abarca a la enfermedad arterial coronaria (EAC), el ACV y la enfermedad arterial periférica (EAP).¹¹ Estas enfermedades se desarrollan debido a un proceso inflamatorio crónico y progresivo en las arterias que ocasiona un daño endotelial y como consecuencia el engrosamiento de la capa íntima y media con pérdida de la elasticidad de los vasos sanguíneos.¹²

Etapas de la progresión de la aterosclerosis

La aterosclerosis tiene lugar con el desarrollo de depósitos grasos en la íntima de las arterias con la interacción de inflamación, estrés oxidativo y disfunción endotelial.

Etapas inflamatorias

La hipercolesterolemia es el desencadenante principal de la aterosclerosis. La enfermedad comienza con una etapa inflamatoria cuando los altos niveles del colesterol plasmático y de colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad (LDL-C) alteran la permeabilidad del endotelio, con el consecuente el paso de las partículas de LDL-C hacia la pared arterial. Las células endoteliales se estimulan y expresan las moléculas de adhesión vascu-

lar-1 (VCAM-1) y las selectinas que permiten la fijación de los monocitos circulantes al endotelio y a través de la diapédesis migran al espacio subendotelial, una vez dentro de la íntima, los fagocitos mononucleares maduran y se transforman en macrófagos.¹³⁻¹⁵

Las LDLs atrapadas en la pared arterial son modificadas por procesos de oxidación y glicosilación, y actúan como estimuladores crónicos de la respuesta inmune innata y adaptativa.¹⁶ La oxidación de la LDL tiene lugar por acción de las especies reactivas de oxígeno (ROS) liberadas por el endotelio.¹³

Los macrófagos en la íntima degradan las partículas lipoproteínicas nativas y modificadas (LDL oxidada, fosfatidilserina, entre otros) vía de la endocitosis mediada por receptores “barrenderos/carroñeros” y receptores de AGEs (por *advanced glycation end products*) (RAGE). La estimulación de los RAGEs induce la activación sostenida del factor nuclear- $\kappa\beta$ (NF- $\kappa\beta$), un factor de transcripción proinflamatorio que regula la activación entre otros del factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF), el factor de crecimiento similar a la insulina (IGF-I), y citocinas proinflamatorias (IL-1- β y el factor de necrosis tumoral- α [FNT- α]).¹⁹

La presencia de LDL oxidadas (oxLDL), ROS y macrófagos en el espacio subendotelial ejercen un estímulo continuo sobre este último que lleva a la expresión constante de moléculas de adhesión y a la secreción de citocinas, como la proteína quimioatrayente de monocitos-1 (MCP-1), el factor estimulador de colonias de granulocitos y macrófagos (CSF-GM), las interleucinas proinflamatorias (IL-1- β , IL-6 e IL-18), el ligando soluble CD40 (CD40L) y el FNT- α . Manteniendo de esta forma el estado inflamatorio, condición necesaria para el desarrollo de la aterosclerosis.^{17, 18}

Durante este proceso, las LDL nativas son degradadas; sin embargo, las oxLDL no son degradadas con facilidad por los lisosomas y tienden a acumularse en el citoplasma junto con el colesterol provocando la transformación de los macrófagos en células espumosas lipidóforas.¹³⁻¹⁵

Existen otros receptores altamente expresados en las lesiones ateroscleróticas, como es el receptor LOX1, que se encuentra en el tejido vascular y realiza captación de oxLDL, aumentando el contenido de esta molécula en el espacio subendotelial.¹⁴

Etapa de formación de la placa de ateroma

Por la acción de la IL-1 β , el FNT- α y el PDGF, las células espumosas producen ROS (anión superóxido,

peróxido de hidrógeno, y radicales hidroxilos) aumentando el contenido de estas especies. Las ROS estimulan la expresión de genes por la vía de la señalización mediada por NF- $\kappa\beta$ y Jun N-Terminal Quinasa (JNK).¹⁵ Esta quinasa, al igual que NF- $\kappa\beta$ constituye el eslabón final de una ruta de transducción de señales que mantiene el proceso inflamatorio debido a la activación de genes que codifican para moléculas de adhesión (selectina E, ICAM-1, VCAM-1) y de citocinas proinflamatorias (TNF α y IL-6).¹⁶

Las citocinas proinflamatorias como la IL-1 β y el FNT- α inhiben la actividad de la óxido nítrico sintetasa (ONS) producida por el endotelio en forma constitutiva, reduciendo la biodisponibilidad de óxido nítrico (ON). Las ROS por su parte, actúan sobre el ON disminuyendo el efecto vasodilatador y de relajación que normalmente tiene lugar en el endotelio y las células del músculo liso. Por estas razones, el estrés oxidativo es considerado el disparador que induce la disfunción endothelial.^{14, 18, 21}

Existen sitios donde el flujo sanguíneo se hace turbulento, principalmente en las bifurcaciones arteriales o curvaturas, puntos de flexión, nacimientos de ramas que son áreas críticas para la presencia de lesiones ateroscleróticas.^{10, 14, 15, 22}

Los reportes de investigaciones señalan la relación directa entre el daño endotelial con el flujo de sangre turbulento u oscilatorio. En estos sitios se reducen las concentraciones de ON y hay mayor producción de moléculas de adherencia que atraen células inflamatorias.^{13, 22} En consecuencia, hay mayor síntesis de citocinas proinflamatorias, acumulación de oxLDL y de células espumosas lipidóforas que dan paso a la formación de estrías lipídicas sin daño en la íntima, lo que se conoce como engrosamiento patológico de la íntima.^{16, 17}

Los factores de crecimiento que han sido liberados atraen plaquetas y estimulan la replicación de células musculares lisas y la formación de matriz extracelular alrededor de las células espumosas, quedando aisladas del lumen vascular por una capa de células del músculo liso y por colágeno.¹⁸⁻²¹ Algunas de estas células pueden abandonar la pared arterial y durante ese proceso exportan lípidos. Si la cantidad de lípidos que penetra en la pared arterial excede la eliminada por los fagocitos mononucleares o por otros mecanismos, surge la acumulación de los primeros y con ello la propensión a la formación de la placa madura o ateromas.²²

Los ateromas maduros están compuestos por un núcleo lipídico con un volumen bien definido, que se encuentra separado del lumen del vaso por la “capa fibrosa”. Esta placa madura puede ser estable o inestable.^{15, 17}

Los ateromas estables se caracterizan por presentar un núcleo fibroso pequeño, seguido de una capa fibrosa gruesa y firme con una menor inflamación de los bordes, lo que le proporciona una mayor resistencia.

Sin embargo, en los ateromas inestables (o placa vulnerable) el núcleo lipídico es de mayor volumen con una capa fibrosa delgada y con bordes inflamatorios donde hay gran concentración de macrófagos activados con propensión a inducir trombosis.¹⁸

Etapa de daño endotelial

La predisposición a la ruptura de la placa estaría mediada por la mayor acumulación de lípidos en el núcleo. Se ha determinado que las LDL levemente oxidadas inducen la expresión de moléculas de adhesión en el endotelio y activan la expresión del gen *Mcp-1*, lo que aumenta la llegada y unión de monocitos al endotelio. Por otra parte, los intensos cambios que sufre la LDL hacen que el sistema inmune genere autoanticuerpos anti-oxLDL atrayendo un mayor número de macrófagos y células espumosas¹⁴. Estos aspectos explicarían la alta concentración de macrófagos que se observan en las placas fisuradas.^{16, 17, 20}

Los macrófagos activos producen metaloproteinasas de la matriz (MMP) que digieren el colágeno de la capa fibrosa causando que la placa se adelgace y debilite, con lo cual la lesión aterosclerótica se torna susceptible a la ruptura.²¹⁻²⁴

Se ha reportado que las MMPs: MMP-3, MMP-9, MMP-14 degradan la matriz extracelular, mientras que las enzimas MMP-1 y MMP-2 realizan un control inflamatorio de la placa mediante la inhibición de citocinas biológicamente activas.²⁵

En estos sitios ocurre también la muerte de un gran número de células espumosas por la incapacidad que tienen para degradar los lípidos generándose sitios necróticos que ayudan a debilitar la placa.^{15, 16}

De acuerdo con la evidencia epidemiológica, la lesión ateromatosa es la manifestación subclínica que predispone en forma significativa a la HTA, al infarto agudo de miocardio (IAM) y a los ACVs;^{2, 3, 8, 10} por lo que el control en el desarrollo de la HTA y de la enfermedad cardiovascular aterosclerótica se basa en lograr

diagnosticar la enfermedad subclínica. En este sentido se viene estudiando una serie de moléculas como marcadores biológicos cardiacos que actuarían como predictores de riesgo cardiovascular en forma temprana.

Biomarcadores de ECV

Los desarrollos tecnológicos han permitido avanzar en el estudio y la significación de varios compuestos que se presentarán a continuación con potencialidad cierta de llegar a constituir marcadores cardiacos.

Biomarcadores inflamatorios y de formación de la placa de ateroma

Proteína C reactiva (PCR)

La PCR es un reactante de fase aguda producida por los hepatocitos como respuesta a procesos de infección aguda e inflamación local y vascular.²⁶ La PCR desempeña un papel importante en la génesis de la lesión aterosclerótica, ya que reduce la expresión de ONS y se une a LDL-C para promover su absorción por los macrófagos. La PCR también regula la expresión de las moléculas de adhesión en las células endoteliales, atrae quimiocinas, mediando la disfunción endotelial coronaria, (CE) que son pasos claves en la aterogénesis.²⁷

Sin embargo, se ha establecido que los niveles de PCR liberados como respuesta a la inflamación vascular son generalmente bajos.²⁶ Como alternativa se emplea la PCR de alta sensibilidad (PCR-hs) lo cual permite detectar pequeños cambios en las concentraciones de la PCR.²⁷

La PCR-hs se emplea en la medida de riesgo de cardiopatía coronaria, un nivel de menos de 1 mg/L indica un riesgo menor, un nivel entre 1 y 3 mg/L indica un riesgo moderado, un nivel superior a 3 mg/L indica un riesgo superior y un nivel mayor de 5 mg/L tienen el riesgo más alto.²⁷

Lachine y col²⁸ evaluaron varios potenciales biomarcadores y señalan que la PCR-hs puede ser considerada un marcador de aterosclerosis subclínica en la población egipcia y, que la medida de sus concentraciones fue útil en la detección temprana de la enfermedad macrovascular en pacientes egipcios con Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2).

Interleucina-1 β (IL-1 β)

La familia de ligandos y receptores de interleucina-1 (IL-1) participan en la generación y regulación de la respuesta inflamatoria. Esta familia está constituida por las citocinas IL-1 α e IL-1 β las cuales son proinfla-

matorias, mientras que IL-1Ra e IL-1 RII son inhibidores naturales de la señalización de IL-1.²⁹

La IL-1 β participa en la progresión de la placa aterosclerótica al incrementar la síntesis de las moléculas de adhesión en las células del endotelio y la proliferación de las células de músculo liso vascular.³⁰ Además media la diferenciación de las células de músculo liso a través de la acción del TNF- α , desencadenando una respuesta inflamatoria en la lesión.

Algunos estudios han demostrado que los macrófagos absorben microcristales de colesterol y desencadenan una respuesta inflamatoria a través de la activación del receptor NOD-like,^a con posterior liberación de la IL-1 β , lo que conlleva a la amplificación de la respuesta inmune durante la progresión de la aterosclerosis.^{31, 33}

Duivenvoorden y col,³⁴ hacen un repaso de estudios sobre esta temática donde refieren los resultados del ensayo CANTOS del año 2017, en el cual se demostró el control de la inflamación en la enfermedad cardiovascular mediante la inhibición de la IL-1 β . Por otra parte, Mezzaroma y col,³⁵ demostraron la participación de la IL-1 β en la inflamación que promueve la remodelación cardíaca adversa después del IAM en ratones, lo cual fue corroborado posteriormente en estudios en humanos.³⁶

Interleucina -6 (IL-6).

IL-6 es una citocina proinflamatoria con capacidad para estimular una variedad de células, entre las que se encuentran los linfocitos B, T, macrófagos, hepatocitos y las células NK.³⁷ Su papel ha sido demostrado en procesos inflamatorios crónicos como la aterosclerosis y en la ECV.³⁸

En la isquemia del miocardio se demostró un incremento considerable en las concentraciones de la IL-6 mediante la vía de activación de la cascada JAK/STAT.^b En este caso, la proteína transductora de señales gp130 activa la expresión de las proteínas IL-6, JAK1 y

STAT1 produciendo la expresión de moléculas de adhesión en el endotelio y la activación de macrófagos para producir citocinas proinflamatorias.^{37, 38}

Deokar y col³⁹ en su estudio demostraron que el aumento de los niveles séricos de la IL-6 en pacientes con insuficiencia cardíaca se relaciona con el desarrollo de la enfermedad.

Su y col⁴⁰ señalaron una asociación significativa entre los niveles altos de la IL-6 en suero con la mortalidad de pacientes con arteriopatía coronaria.

En pacientes clasificados con riesgo coronario intermedio según la escala de riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ASCVD) resulta útil la medida de los niveles séricos de la IL-6. Se ha observado que los altos niveles (por encima de 1 pg/ml) de la IL-6 en este grupo de pacientes resulta ser predictiva de arteriopatía coronaria de forma significativa.⁴¹

Kalsch y col⁴² realizaron un seguimiento a pacientes con factores de riesgo cardiovascular alrededor de 10 años y midieron los niveles plasmáticos de IL-6 y otros reactivos de fase aguda del amiloide sérico A (AAS) y la PCR. Así observaron que niveles plasmáticos elevados de IL-6, PCR y AAS se asociaron con enfermedad cardíaca aterosclerótica inestable. Después de ajustar estos marcadores inflamatorios, se constató que el AAS es un factor de riesgo de mortalidad cardiovascular tras un seguimiento a corto plazo (6 meses a 1 año) y la IL-6 se identificó como un factor de riesgo para el seguimiento a largo plazo (3, 5 y 9,9 años). Así, los niveles plasmáticos altos de la IL-6 se asocian con enfermedad coronaria y mortalidad.

Interleucina-10 (IL-10)

La IL-10 es producida por los linfocitos T reguladores, los linfocitos T ayudadores, macrófagos y células dendríticas, principalmente.²⁶ Contrarresta las citocinas proinflamatorias, la IL-1 y el FNT- α , sintetizadas por los linfocitos T y los macrófagos.⁴³

a Los receptores tipo NOD (NLR) (también conocidos como receptores ricos en leucina que se unen a nucleótidos), son sensores intracelulares de patrones moleculares asociados a patógenos -PAMP- como así también los relacionados al daño o DAMP como sería el estrés celular. Desempeñan un papel clave en la regulación de la respuesta inmune innata e inflamatoria. Se hallan presentes en linfocitos, macrófagos, células dendríticas y también en células no inmunes.

b La vía del transductor de señal y activador de la transcripción (STAT) de la quinasa janus (JAK) desempeña un papel fundamental en la señalización de una amplia gama de citocinas y factores de crecimiento que conducen a diversas funciones celulares, incluida la proliferación, el crecimiento, la hematopoyesis y la respuesta inmune.

La IL-10 se expresa en la placa aterosclerótica, por lo que se considera valiosa su función para establecer el desarrollo y continuidad de la enfermedad coronaria.⁴⁴

En un modelo animal se demostró que los bajos valores de IL-10 condicionan el desarrollo de lesiones ateroscleróticas más extensas y morfológicamente más inestables, los que sugiere un potencial papel protector de la IL-10 en el desarrollo de la aterosclerosis.⁴⁵

Los pacientes con elevadas cantidades de IL-10 y PCR tienen menor posibilidad de presentar enfermedad coronaria, en comparación con aquellos que sólo poseen concentraciones altas de la PCR, lo que ratifica el papel protector de la IL-10.⁴⁶

Sin embargo, el estudio realizado por Subirana y col, en 105 pacientes con enfermedad coronaria y 638 individuos seleccionados al azar con edades de 35 a 74 años, no logró establecer asociación alguna entre los niveles de la IL-10 con la ECVA.⁴⁷

De forma similar, Goldwater y col⁴⁸ en un estudio multicéntrico con 930 individuos seguidos durante 10.2 años, en estado estacionario, no encontraron relación de las concentraciones de IL-10 con el riesgo de futuros eventos de ECV y tampoco se la vio asociada con la cantidad de calcificación coronaria como lo habían establecido investigaciones anteriores.

Interleucina-12 (IL-12)

La familia de interleucocina-12 consta de IL-12, IL-23, IL-27 e IL-35 y son importantes reguladores en los trastornos inflamatorios crónicos.^{49, 50} Su función es regular la respuesta inmunológica, específicamente en la diferenciación de células T-helper (Th) a Th1 y Th17.⁵⁰

Por los efectos proinflamatorios de la IL-12 se la ha vinculado con el desarrollo y progresión de la aterosclerosis y patologías como el IAM y el ACV.^{50, 51}

La IL-12 tiene un papel crítico durante las primeras fases de la aterosclerosis. En modelos animales, se demostró que la producción de IL-12 contribuye a la formación de la placa aterosclerótica.⁵²

Yong y col⁵³ demostraron que la IL-12 se relaciona con la rigidez arterial en individuos sanos sin ECV clínica, confirmando el papel de la IL-12 en la aterosclerosis temprana como lo sugieren los estudios en animales.

Mishra y col⁵⁴ hallaron un incremento en los niveles séricos de la IL-12 en pacientes con DM2 recién diagnosticados con complicaciones cardiovasculares. Tales concentraciones se asociaron significativamente con un mayor riesgo enfermedad coronaria arterioscleróti-

ca.⁵⁵ Por su parte, Zykov y col⁵⁶ de acuerdo con los resultados de su estudio, consideran que el nivel sérico de IL-12 podría ser un buen candidato como biomarcador pronóstico en pacientes con IAM.

Factor de Necrosis tumoral- α (FNT- α)

Los monocitos y los macrófagos son los encargados de la producción de FNT- α .²⁶

Algunas investigaciones establecen que el FNT- α podría ser empleado como marcador predictivo del evento cardiovascular en hombres, y el aumento de receptores solubles (sTNFR1 y sTNFR2) y estaría relacionado con el IAM en mujeres.⁴⁹

Li y col⁵⁷ describen en sus estudios que la sobreexpresión de FNT conlleva al aumento de los niveles de sTNFR1 y sTNFR2, lo cual conduce a la apoptosis de las células cardíacas. La remodelación cardíaca produce una insuficiencia cardíaca congestiva crónica. Por lo que los investigadores sugieren que el FNT- α puede considerarse como biomarcador pronóstico, diagnóstico y terapéutico en pacientes con oclusión coronaria total crónica y en pacientes de edad avanzada con enfermedad coronaria.

La lectina 1 (LOX-1) y Lipoproteína de baja densidad (LDL)

La LOX-1 es el receptor de la oxLDL y se expresa en las células endoteliales, monocitos/macrófagos, plaquetas y células musculares lisas.¹³ Se ha visto que durante el inicio del síndrome coronario agudo los niveles en sangre de la LOX-1 soluble aumentan antes que los de la troponina T cardíaca, siendo útil para un diagnóstico precoz de la enfermedad.^{13, 26}

El estudio prospectivo llevado a cabo por Duran y col⁵⁸ analiza los niveles de partículas de LDL de pequeño tamaño circulantes (small, dense LDL, sdLDL-C) asociados a riesgo cardiovascular incluyendo las diferentes manifestaciones de esta patología como son el IAM, ACV y enfermedad coronaria. Los hallazgos evidenciaron una fuerte asociación entre los niveles de sdLDL con el IAM.

Sin embargo, la medición de la LDL ha mostrado tener limitaciones analíticas que estimuló la búsqueda de biomarcadores alternativos para determinar el riesgo de enfermedad cardiovascular.⁵⁹ Chu y col⁶⁰ midieron los niveles plasmáticos de la LDL electronegativa (L5) en adultos sanos, en pacientes con hiperlipidemia sin evidencia de enfermedad coronaria y en pacientes con

enfermedad coronaria, y concluyen que los valores del L5 aumentaron significativamente en pacientes con enfermedad coronaria, por lo que se debe considerar su estimación en este tipo de patología.

Especies reactivas de oxígeno (ROS)

El estrés oxidativo parece ser uno de los grandes eventos involucrados en la patogénesis de enfermedad coronaria. Las ROS participan directamente en el proceso inflamatorio mediante la activación de las vías de señalización NF- κ B y JNK.¹⁴⁻¹⁶ Pueden desencadenar la cascada inflamatoria indirectamente mediante la oxidación de las LDL y su acción antagónica en la actividad del ON.

Se han reportado diferencias en la composición de las placas ateroscleróticas en pacientes con enfermedad coronaria prematura. En esta hay una gran cantidad de células espumosas y de lípidos, a diferencia de las placas vistas en pacientes mayores con alto contenido de tejido fibroso. Además, la enfermedad coronaria prematura tiene una rápida progresión en lugar de ser un proceso de evolución gradual. En este desarrollo prematuro se ha adjudicado un papel crucial al estrés oxidativo.⁶¹ Musthafa y col⁶² encontraron que los pacientes con enfermedad coronaria prematura tenían antioxidantes enzimáticos y no enzimáticos significativamente más bajos con un aumento concomitante en los marcadores oxidativos. Varios de estos marcadores oxidativos podrían servir como biomarcadores potenciales para la detección de la aterosclerosis de inicio temprano.

Ciclofilina A (CyPA)

En los vasos sanguíneos se encuentran las células vasculares del músculo liso (VSMC), que producen diferentes factores humorales capaces de alterar el funcionamiento vascular. Entre estos factores se encuentra la proteína CyPA producida en respuesta a la activación por las ROS, entre otros factores.^{14, 15} Satoh y col, en su estudio demostraron que la presencia de CyPA extracelular aumenta la producción de ROS causando el daño en las funciones vasculares y promoviendo así la ECV.⁶³

En el estudio realizado por Alfonso y col⁶⁴ se demostró la relación de Cyps A, B, C y D con la enfermedad coronaria. Los resultados reflejan que los niveles séricos de CypA, CypB y CypC fueron significativamente mayores en los pacientes con enfermedad coronaria. Resaltando que los niveles obtenidos de CypA y CypB fueron menores comparados con los niveles más altos

de CypC, sugeriendo que sería un buen marcador de factor de riesgo de enfermedad coronaria.

Ebrahim y col,⁶⁵ demostraron que los niveles de CypA y de MMP-9 fueron significativamente más altos en los pacientes con ECVA con y sin DM2 y concluyeron que los niveles altos de CypA y MMP-9 se asociaron a un mayor riesgo de desarrollar esta enfermedad.

Ligando soluble CD40 (sCD40L)

El ligando CD40, CD40L (también conocido como CD154, TRAP o gp39), es una glucoproteína transmembrana de 261 aminoácidos de tipo II que pertenece a la familia TNF, se expresa predominantemente en linfocitos T CD4+ activados. Se une a su receptor, la CD40 que se expresa en linfocitos B, monocitos, células dendríticas y epitelio tímico. La interacción CD40-CD40L juega un papel importante en la activación y proliferación de las células B, los monocitos y en la maduración de las células dendríticas.¹⁵

En el proceso de aterosclerosis, la sCD40L se origina, principalmente, a partir de plaquetas y linfocitos T,^{15, 66} y promueve el aumento del flujo de salida de colesterol.^{13, 15}

En la formación de la placa aterosclerótica, se destaca por aumentar eventualmente la deposición de lípidos y promover la formación de células espumosas mediante la unión al CD40.⁶⁷

Actualmente se sugieren posibles fluctuaciones en el tiempo de sCD40L como limitación a largo plazo, además se ha establecido que la presión arterial tiene la posibilidad de afectar sus niveles, por lo que el monitoreo prolongado de sCD40L puede ser un factor imprescindible de medición.⁶⁸

Chen y col,⁶⁹ estudiaron pacientes con enfermedad coronaria en la India y encontraron que los valores de sCD40L son mucho más elevados en pacientes con síndrome coronario agudo, en comparación con el grupo control. Específicamente se logró establecer que sCD40L podría ser un biomarcador de actividad trombótica inflamatoria en el desarrollo de la patología.

Li y col,⁶⁶ lograron establecer la relación de los niveles de sCD40L en pacientes con enfermedad coronaria, específicamente en un grupo de pacientes con síndrome coronario agudo y otro con angina estable en quienes los valores de sCD40L fueron elevados en los dos grupos en comparación al grupo control. Lo que sugiere que sCD40L se puede presentar como un mecanismo de desarrollo de la ECV.

Interferón- γ (INF- γ)

El INF- γ se encuentra relacionado con el reclutamiento de monocitos y linfocitos T en las lesiones ateroscleróticas, mediante la expresión de moléculas de adhesión, tales como VCAM-1 y la expresión genética de la proteína MCP-1. También posee acción sobre la expresión del TNF- α y la IL-6.⁴⁹

Wang y col⁷⁰ demostraron que la distribución sérica de INF- γ se halla asociada a mayor riesgo de padecer enfermedad arterial coronaria. Los investigadores afirman que el INF- γ podría convertirse en un biomarcador para el diagnóstico y pronóstico de enfermedad coronaria. Reforzando este hallazgo, Liang y col⁷¹ encontraron altos niveles de INF- γ en pacientes que padecen enfermedad coronaria. Además, observaron una asociación positiva entre INF- γ y los niveles de triglicéridos en dichos pacientes.

Homocisteína

Algunos estudios sugieren que el aumento en los niveles de homocisteinemia se relaciona con disfunción endotelial, porque disminuye la capacidad de las células endoteliales para regular el tono vascular mediante la reducción en la producción de ON y la inducción de síntesis de peróxido de hidrógeno, y de radicales de anión superóxido.⁷²

Su acción desencadena el aumento en la interacción leucocito-endotelio mediante la expresión de moléculas de adhesión y la activación de la cascada inflamatoria a través de la activación de citocinas inflamatorias tales como IL-6, IL-8 y FNT- α .^{73, 74}

Los niveles plasmáticos altos de homocisteína se encuentran vinculados al engrosamiento de la íntima. Uno de los mecanismos que modulan dicha característica se debe al aumento en la síntesis de ciclina A, afectando la entrada de las células quiescentes de músculo liso al ciclo celular e incrementado la rigidez arterial.⁷⁴

La homocisteína también podría tener actividad procoagulante inhibiendo la expresión de la trombo-modulina y reduciendo la actividad de antitrombina III, que resultaría en una supresión de su efecto anti-coagulante.⁷³ Además, interfiere con las propiedades de la enzima de superficie endotelial, que generalmente tiene acción fibrinolítica, esto debido a que estimula la expresión del gen factor inhibidor-1. También induce bajos niveles de factor tisular, lo que permite activar la cascada de coagulación y potenciar la agregación plaquetaria.⁷⁵

Biomarcadores de desestabilización de la placa Metaloproteínasa de matriz 9 (MMP9) y Proteína de unión al lipopolisacárido (LBP)

La LBP es una proteína de fase aguda de clase 1, que se encuentra en la placa de las arterias coronarias en humanos. Varios patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP) se unen a LBP formando complejos que posteriormente se unen a receptores tipo toll (TLR). Dicha unión favorece la estimulación de interleucocinas, citocinas y factores de crecimiento que contribuyen a la acción pro aterogénica.⁷⁶

Regente y col⁷⁷ encontraron un incremento plasmático de LBP de forma inmediata a las fisuras de la placa aterosclerótica. La liberación de LBP de la placa puede conducir al aumento de MMP9 a través de la señalización de TLR4 y NF κ B.

Otros estudios también han detectado un rápido incremento en la MMP9 después de la disrupción de la placa.^{78, 79} Como se sabe, las MMPs expresadas en las placas ateroscleróticas tiene gran impacto en la destrucción de la capa fibrosa predisponiendo a la formación de trombos.⁷⁸

Interleucina-18 (IL-18)

Los macrófagos son los encargados de expresar IL-18 y entre las principales funciones de esta citocina se encuentra la estimulación de las células NK y la expresión de INF- γ por parte de las células T.^{14, 26} La IL-18 es capaz de promover la cascada proinflamatoria a través de la producción de FNT- α e IL-1 β .⁸⁰

En el síndrome coronario agudo se ve afectada la pared vascular de las arterias coronarias por la ruptura de la placa aterosclerótica. Los sucesos que llevan a la desestabilización de la placa tienen que ver con los cambios de las fibras de colágeno y elásticas que la conforman.²⁶⁻²⁸ Pigarevskii y col,⁸¹ lograron identificar a la IL-18 en los elementos que componen las placas ateroscleróticas, independientemente que fueran estables o inestables.^{17, 23, 24} La consecuencia directa es que la IL-18 con su función proinflamatoria suscita la síntesis de INF- γ , macrófagos, células NK e inhibe la proliferación de las células del músculo liso y la síntesis de fibras de colágeno y elastina.

Adiponectina

Se ha visto que la adiponectina tiene efectos importantes en el tono vascular, produce un incremento en la síntesis de ON provocando la relajación del endotelio vascular, además suprime la producción de ROS.^{17, 18, 24}

Liberale y col,⁷⁴ establecieron que la adiponectina surgió como un modulador negativo de la respuesta inmune innata y este efecto se debe en gran medida a una supresión de la vía de activación del NF- κ B. Sería interesante llevar a cabo más estudios respecto de ella porque es un buen candidato como biomarcador de reducción de la enfermedad durante el tratamiento de la ECV o como un indicador en el control de los factores de riesgo cardiovascular.

Otras adipocitocinas

El desequilibrio en la liberación de adipocitocinas proinflamatorias como son la omentina, la leptina y la quemerina se relacionan con efectos perjudiciales en el funcionamiento vascular y daño endotelial por medio de comunicación paracrina, endocrina o autocrina.²⁷

Harada y col,⁸² demostraron la relación en el aumento de omentina, una adipocitocina secretada por el tejido adiposo visceral, y el desarrollo de enfermedad de las arterias coronarias. El estudio se llevó a cabo mediante la recolección de muestras de tejido adiposo epicárdico, subcutáneo y plasma, en pacientes con enfermedad coronaria y sin ella. En los resultados es bien evidente que los niveles de omentina en tejido adiposo epicárdico de pacientes con enfermedad de las arterias coronarias, son elevados, a pesar de que estos pacientes no presentan obesidad, sin embargo, los valores de omentina en plasma son reducidos. Independientemente de que en plasma no se encuentren altos valores de omentina, la misma sí parece estar relacionada con la patogénesis de la enfermedad coronaria.

En el caso de la leptina, en ratones obesos se ha constatado que esta adipocitocina se asocia con la infiltración de los macrófagos en el tejido adiposo y la consiguiente liberación de las citocinas proinflamatorias FNT- α y la IL-6.⁸³ Nalini y col,⁸⁴ lograron establecer la participación de esta adipocitocina en la enfermedad coronaria.

Su acción en las ECVs estaría dada a través de la participación en la activación del inflammasoma/caspasa1 con la consiguiente liberación de IL-18 en ciertas poblaciones de macrófagos. Del mismo modo, participaría en el deterioro de la distensibilidad arterial, además de promover la angiogénesis e intervenir en la migración de las células del músculo liso vascular lo que conduciría a la progresión de la aterosclerosis como se demostró en modelos animales.⁸⁵

En el metanálisis realizado por Chai y col⁸⁶ se estableció que los niveles altos de leptina se relacionan con hipertensión arterial, aterosclerosis e infarto de miocardio. Dentro de los mecanismos más relevantes se encuentra su rol en la agregación plaquetaria, el reclutamiento de monocitos íntimos, la transformación de las células espumosas y secreción de citocinas pro-aterogénicas. Sin embargo, aún existen inconsistencias en cuanto a su efecto biológico dependiendo por ejemplo del sexo, lo que hace difícil entender su clara participación en la enfermedad coronaria.⁸⁷

En el caso de la quemerina, interviene en el reclutamiento de leucocitos a través de las interacciones de quimiocinas CCL2 / CCR5.^{74, 88}

Eichelmann y col,⁸⁹ mediante un estudio de cohorte prospectivo establecieron una asociación significativa entre las altas concentraciones de quemerina y el desarrollo de ECVs, independientemente de factores de riesgo establecidos. Se menciona la quemerina como una proteína quimioatrayente cuya acción se ejerce al reclutar células inmunes al lugar del daño tisular.

Fontes y col,⁹⁰ a partir de una revisión sistemática concluyeron que un aumento del tejido adiposo influye en la desregulación de la quemerina con el consecuente desarrollo de ECVs. Se propone la medida de esta adipocina como un marcador de riesgo cardiovascular.

Más concretamente Lachine y col²⁸ en su estudio formulan la medida de la quemerina como un marcador de detección temprana de la enfermedad cardiovascular en la población egipcia.

La lipoproteína asociada a la fosfolipasa A2 (Lp-PLA2)

Los macrófagos, linfocitos T, monocitos y mastocitos son las principales células que secretan Lp-PLA2.¹⁴ Esta proteína se halla en las lesiones ateroscleróticas, principalmente en las placas vulnerables.¹⁷ Cuando LDL se oxida, la Lp-PLA2 genera lisofosfatidilcolina y ácido graso oxidado a partir de la escisión de un componente de fosfatidilcolina oxidada de la lipoproteína.¹⁷ El ácido graso y la lisofosfatidilcolina actúan como factores proinflamatorios y pro aterogénicos por lo que la Lp-PLA2 es considerada un biomarcador emergente que juega un papel clave en la inflamación vascular y, lo que es más importante, en la evolución de la aterosclerosis.^{17, 18}

Tousoulis y col⁹¹ encontraron que el incremento de Lp-PLA2 estaría implicado con el aumento de riesgo de enfermedad cardiovascular. Sin embargo, aún no se ha logrado relacionar la participación de Lp-PLA2 en la predicción del riesgo de ECV.

Proteína plasmática asociada al embarazo A (PAPP-A)

La PAPP-A es una metaloproteína que se ha detectado en células de la placa coronaria y en la matriz extracelular de placas inestables.²⁵ La PAPP-A estaría asociada a la inestabilidad y ruptura de la placa y a la reducción de ON como lo demostraron Li y col.⁹² Se logró probar que PAPP-A aumenta la producción de MCP-1, TNF- α e IL-6 mediante la ruta de señalización IGF-I/PI3K/Akt en macrófagos de ratones. Aporte que respalda el hecho de que PAPP-A logra promover la inflamación y consecuentemente contribuir a la formación y ruptura de placa. Ello plantea la conveniencia de llevar a cabo posteriores estudios para establecer su asociación como biomarcador predictivo de la progresión de la enfermedad aterosclerótica.

Osteopontina (OPN)

La OPN incrementa el reclutamiento, migración y adhesión de los macrófagos y modula la expresión de citocinas proinflamatorias.^{23, 24} Aunque no está definida su asociación con la inestabilidad de la placa de ateroma. Se eleva significativamente en pacientes con enfermedad coronaria cuya placa aterosclerótica está en progreso. Específicamente se ha visto que la OPN contribuye a la calcificación de la placa⁹³ y se plantea como un predictor

de riesgo cardiovascular por lo que podría ser empleada para identificar aterosclerosis precoz.

Conclusión

Son muchos los esfuerzos que se vienen adelantando en encontrar marcadores podrían usarse para la detección y la evaluación del riesgo cardiovascular. Las moléculas involucradas en la disfunción endotelial hasta la ruptura de la placa de ateroma y la trombosis resultan ser claves para un marcador de detección temprana de la aterosclerosis y de la enfermedad cardiovascular. Se destacan a las citocinas: IL-1 β , IL-6, IL-12, y el INF- γ y las proteínas LBP, MMP9 y CypA como potenciales marcadores para seguir la progresión de la aterosclerosis y como predictores independientes de riesgo cardiovascular.

Es importante intensificar los estudios para entender el papel de las adipocitocinas, la Lp-PLA2, la PAPP-A y la OPN como potenciales marcadores para identificar la aterosclerosis precoz.

Es claro que para la ECV no existe un único biomarcador que pueda emplearse para el diagnóstico de la enfermedad, sino que el monitoreo de un conjunto de biomarcadores pueden ser posibles dianas para un diagnóstico precoz de la enfermedad e incluso como objetivo terapéutico para futuros tratamientos médicos.

Referencias

1. Laslett LJ, Alagona P, Clark BA y col. *The worldwide environment of cardiovascular disease: prevalence, diagnosis, therapy, and policy issues: a report from the American College of Cardiology*. J Am Coll Cardiol 60: S1–S49, 2012.
2. Fowkes FG, Rudan D, Rudan I y col. *Comparison of global estimates of prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2000 and 2010: a systematic review and analysis*. Lancet 382: 1329–1340, 2013.
3. Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A y col. *Heart Disease and Stroke Statistics—2019 Update: A Report From the American Heart Association*. Circulación. 2019; 139 (10): e56 – e528.
4. World Health Organization. *Global status report on noncommunicable diseases [Internet]. 2010*, Available from: http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789240686458_eng.pdf. 2011.
5. World Health Organization. *Cardiovascular diseases (CVDs) [Internet]. [Consultado 19 Nov 2019]*. Available from: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)). 2017.
6. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go A.S y col. *Heart Disease and Stroke Statistics—2015 Update: A Report From the American Heart Association*. Circulation 131: 29-322, 2015.
7. Organización Panamericana de la Salud/Organización Mundial de la Salud (OPS/OMS), *Información y Análisis de Salud (HSD/HA): Situación de Salud en las Américas: Indicadores Básicos 2012*, Estados Unidos de América, Washington, D.C, 2012.
8. Tiffe T, Wagner M, Rücker V y col. *Control of cardiovascular risk factors and its determinants in the general population- findings from the STAAB cohort study*. BMC Cardiovasc Disord 17: 276, 2017.
9. Ludt S, Wensing M, Campbell SM y col. *The challenge of cardiovascular prevention in primary care: implications of a European observational study in 8928 patients at different risk levels*. Eur J Prev Cardiol 21: 203–213, 2014.
10. Hinton RB, Yutzey KE. *Heart Valve Structure and Function in Development and Disease*. Ann Rev Physiol 73: 29-46, 2011.

11. Joyner MJ, Paneth N. *Cardiovascular Disease Prevention at a Crossroads: Precision Medicine or Polypill?* JAMA 322: 2281–2282, 2019.
12. Diaz Campos A. *Fisiopatología de la aterosclerosis*. Acta Neurol Colomb 26: 1-9, 2010.
13. Steinberg D, Witztum JL. *Oxidized low-density lipoprotein and atherosclerosis*. Arterioscler Thromb Vasc Biol 30: 2311–2316, 2010.
14. Libby P, Ridker PM, Hansson GK. *Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis*. Nature 473: 317–325, 2011.
15. Berghuanu, SC, Bodde, MC. & Jukema, JW. *Pathophysiology and treatment of atherosclerosis*. Neth Heart J 25: 231–242, 2017.
16. Seimon TA, Nadolski MJ, Liao X y col *Atherogenic lipids and lipoproteins trigger CD36-TLR2-dependent apoptosis in macrophages undergoing endoplasmic reticulum stress*. Cell Metab 12: 467–482, 2010.
17. Bentzon JF, Otsuka F, Virmani R y col. *Mechanisms of plaque formation and rupture*. Circ Res 114(12): 1852-1866, 2014.
18. Moore KJ, Tabas I. *Macrophages in the pathogenesis of atherosclerosis*. Cell 145: 341–355, 2011.
19. Stöger JL, Gijbels MJ, van der Velden S y col. *Distribution of macrophage polarization markers in human atherosclerosis*. Atherosclerosis 225: 461–468, 2012.
20. Tabas I. *Macrophage death and defective inflammation resolution in atherosclerosis*. Nat Rev Immunol 10: 36–46, 2010.
21. Cao J, Ye B, Lin L y col. *Curcumin Alleviates oxLDL Induced MMP-9 and EMMPRIN Expression through the Inhibition of NF- κ B and MAPK Pathways in Macrophages*. Front. Pharmacol, 8: 62, 2017.
22. Aziz M, Yadav KS. *Pathogenesis of Atherosclerosis A Review*. Medical & Clinical Reviews 2: 1-6, 2016.
23. Santos-Gallego CG, Picatoste B, Badimon JJ. *Pathophysiology of acute coronary syndrome*. Curr Atheroscler Rep 16: 401, 2014.
24. Epelman S, Liu PP, Mann DL. *Role of innate and adaptive immune mechanisms in cardiac injury and repair*. Nat Rev Immunol 15: 117-129, 2015.
25. Azevedo A, Prado AF, Antonio RC, et al. *Matrix Metalloproteinases are Involved in Cardiovascular Diseases*. Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology, 115: 301–314, 2014.
26. McLean SA, Huang JS. *Cardiac biomarkers in the intensive care unit*. Springer 2: 1-11 2012.
27. Soeki T, Sata M. *Inflammatory Biomarkers and Atherosclerosis*. Int Heart J 57: 134-139, 2016.
28. Lachine NA., Elnekiedy AA, Megallaa MH, et al. *Serum chemerin and high-sensitivity C reactive protein as markers of subclinical atherosclerosis in Egyptian patients with type 2 diabetes*. Ther Adv Endocrinol Metab 7: 47–56, 2016.
29. Kaneko N, Kurata M, Yamamoto T y col. *The role of interleukin-1 in general pathology*. Inflamm Regen 39: 1-16, 2019.
30. Khan R, Rheume E, Tardif J. *Examining the Role of and Treatment Directed at IL-1 β in Atherosclerosis*. Curr Atheroscler Rep 20: 1-8, 2018.
31. Duewell P, Kono H, Rayner K y col. *NLRP3 inflammasomes are required for atherogenesis and activated by cholesterol crystals*. Nature 464: 1357–1361, 2010.
32. Rajamäki K, Lappalainen J, Oörni K y col. *Cholesterol crystals activate the NLRP3 inflammasome in human macrophages: A novel link between cholesterol metabolism and inflammation*. PLoS One 5: 1-9, 2010.
33. Awan Z, Genest J. *Inflammation modulation and cardiovascular disease prevention*. Eur J Prev Cardiol 22: 719-733, 2015.
34. Duivenvoorden R, Senders ML, Van Leent MMT y col. *Nanoimmunotherapy to treat ischaemic heart disease*. Nat Rev Cardiol 16: 21–32, 2019.
35. Mezzaroma E, Toldo S, Farkas D y col. *The inflammasome promotes adverse cardiac remodeling following acute myocardial infarction in the mouse*. PNAS 108: 19725-19730, 2011.
36. Ruparelia N, Chai JT, Fisher EA y Choudhury RP. *Inflammatory processes in cardiovascular disease: a route to targeted therapies*. Nat Rev Cardiol 14: 133–144, 2017.
37. Naseem S, Iqbal R, Munir T. *Role of interleukin-6 in immunity*. Int J Life Sci Res 4: 268-274, 2016.
38. Wann LS, Narula J, Blankstein R y col. *Atherosclerosis in 16th-Century Greenlandic Inuit Mummies*. [published correction appears in JAMA Netw Open. 2020 Jan 3;3(1):e200165]. JAMA Netw Open. 2(12):e1918270, 2019.
39. Deokar SA, Dandekar SP, Shinde GA y col. *Role of serum interleukin-6 in heart failure*. Int J Adv Med 5: 936-940, 2018.
40. Su D, Li Z, Li X y col. *Association between serum interleukin-6 concentration and mortality in patients with coronary artery disease*. Hindawi 2013: 1-7, 2013.
41. Wainstein1 MV, Mossmann M, Araujo GN y col. *Elevated serum interleukin-6 is predictive of coronary artery disease in intermediate risk overweight patients referred for coronary angiography*. Diabetol Metab Syndr 9: 67, 2017.
42. Kälisch AI, Scharnagl H, Kleber ME y col. *Long- and*

- short-term association of low-grade systemic inflammation with cardiovascular mortality in the LURIC study.* Clin Res Cardiol 109: 358–373, 2020.
43. Yilmaz MI, Solak Y, Saglam M y col. *The relationship between IL-10 levels and cardiovascular events in patients with CKD.* Clin J Am Soc Nephrol 9: 1207-1216, 2014.
 44. Mirhafez S, Zarifian A, Ebrahimi M y col. *Relationship between serum cytokine and growth factor concentrations and coronary artery disease.* Clin Biochem 48: 575-580, 2015.
 45. Lancellotti P, Oury C. *IL-10 targets myofibroblasts and dampens cardiac fibrosis.* J Public Health Emerg 1,11: 1-4, 2017.
 46. Libby P, Hansson GK. *Inflammation and immunity in diseases of the arterial tree: players and layers.* Circ Res 116: 307-311, 2015.
 47. Subirana I, Fitó M, Díaz O y col. *Prediction of coronary disease incidence by biomarkers of inflammation, oxidation, and metabolism.* Sci Rep 8: 1-7, 2018.
 48. Goldwater D, Karlamangla A, Merkin SS y col. *Interleukin-10 as a predictor of major adverse cardiovascular events in a racially and ethnically diverse population: Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis.* Annals of Epidemiology 30: 9-14, 2019.
 49. Haybar H, Shokuhian M, Bagheri M y col. *Involvement of circulating inflammatory factors in prognosis and risk of cardiovascular disease.* Journal of Molecular and Cellular Cardiology 132: 110-119, 2019.
 50. Van der Heijden T, Bot I, Kuiper J. *The IL-12 cytokine family in cardiovascular diseases.* Cytokine 122: 154188, 2019.
 51. Ye J, Wang Y, Wang Z y col. *Roles and Mechanisms of Interleukin-12 Family Members in Cardiovascular Diseases: Opportunities and Challenges.* Front Pharmacol 11: 129, 2020.
 52. Huang Y, Hu H, Liu L y col. *Interleukin-12p35 deficiency reverses the Th1/Th2 imbalance, aggravates the Th17/Treg imbalance, and ameliorates atherosclerosis in ApoE^{-/-} mice.* Hindawi 2019: 1-12, 2019.
 53. Yong K, Dogra G, Boudville N y col. *Interleukin-12 Is Associated With Arterial Stiffness in Healthy Individuals.* Am J Hypertens 26: 159-162, 2013.
 54. Mishra M, Kumar H, Bajpai S y col. *Level of serum IL-12 and its correlation with endothelial dysfunction, insulin resistance, proinflammatory cytokines and lipid profile in newly diagnosed Type 2 diabetes.* Diabetes Res Clin Pract 94: 255-261, 2011.
 55. Opstad TB, Arnesen H, Pettersen AA, Seljeflot I. *Combined elevated levels of the proinflammatory cytokines IL-18 and IL-12 are associated with clinical events in patients with coronary artery disease: An observational study.* Metab Syndr Relat Disord 14: 242-8, 2016.
 56. Zykov MV, Barbarash OL, Kashtalov VV y col. *Interleukin-12 serum level has prognostic value in patients with ST-segment elevation myocardial infarction.* Heart Lung 45: 336-340, 2016.
 57. Li X, Zhang F, Zhou H y col. *Interplay of TNF- α , soluble TNF receptors and oxidative stress in coronary chronic total occlusion of the oldest patients with coronary heart disease.* Cytokine 125: 1548362, 2020.
 58. Duran EK, Aday AW, Cook NR y col. *Triglyceride-Rich Lipoprotein Cholesterol, Small Dense LDL Cholesterol, and Incident Cardiovascular Disease.* Journal of the American College of Cardiology 75: 2122-2135, 2020.
 59. Meeusen JW, Donato LJ. & Jaffe AS. *Should apolipoprotein B replace LDL cholesterol as therapeutic targets are lowered?* Curr Opin Lipidol 27: 359–366, 2016.
 60. Chu C, Chan H, Tsai M y col. *Range of L5 LDL levels in healthy adults and L5's predictive power in patients with hyperlipidemia or coronary artery disease.* Sci Rep 8: 1-9, 2018.
 61. Maschirow L, Khalaf K, Al-Aubaidy H, et al. *Inflammation, coagulation, endothelial dysfunction and oxidative stress in prediabetes – biomarkers as a possible tool for early disease detection for rural screening.* Clin Biochem 48: 581–585, 2015.
 62. Musthafa QA, Abdul Shukor MF, Shaarela Ismail NA y col. *Oxidative status and reduced glutathione levels in premature coronary artery disease and coronary artery disease.* Free Radical Research 51: 787-789, 2017.
 63. Satoh K, Shimokawa H. *Recent Advances in the Development of Cardiovascular Biomarkers.* Atherosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology 38: e61–e70, 2018.
 64. Alfonso A, Bayón J, Gegunde S y col. *High Serum Cyclophilin C levels as a risk factor marker for Coronary Artery Disease.* Sci Rep 9: 1-12, 2019.
 65. Ebrahim HF, Abdel Hamid FF, Haykal MA, Soliman AF. *Cyclophilin A and matrix metalloproteinase-9: Their relationship, association with, and diagnostic relevance in stable coronary artery disease.* Vascular 28: 212-221, 2020.
 66. Li Q, Song W, Zhang L y col. *Changes And Correlation Of Serum Sfrp5, Hn And sCD40L Expression In Patients With Coronary Heart Disease.* Acta Medica Mediterranea 35: 2837, 2019
 67. Yuan M, Fu H, Ren L y col. *Soluble CD40 Ligand Promotes Macrophage Foam Cell Formation in the Etiology of Atherosclerosis.* Cardiology 131: 1-12, 2015.

68. Pesau G, Scherthaner G. *sCD40L: An overestimated marker for cardiovascular risk prediction?*. *Atherosclerosis* 291: 122-123, 2019.
69. Chen J, Li JH, Zhao SJ y col. *Clinical significance of costimulatory molecules CD40/CD40L and CD134/CD134L in coronary heart disease: A case-control study*. *Medicine* 96: 1-9, 2017.
70. Wang H, Zhang N, Li G, Xu B. *Proinflammatory cytokine IFN- γ , lncRNA BANCR and the occurrence of coronary artery disease*. *Life Sciences* 231: 1-5, 2019.
71. Liang K, Dong SR, Peng H. *Serum levels and clinical significance of IFN- γ and IL-10 in patients with coronary heart disease*. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 20: 1339-1343, 2016.
72. Wakabayashi I. *Homocysteine Levels and Arterial Stiffness in the General Population*. *J Atheroscler Thromb* 23: 668-670, 2016.
73. Balint B, Jepchumba V, Guéant J, Guéant-Rodriguez R. *Mechanisms of homocysteine-induced damage to the endothelial, medial and adventitial layers of the arterial wall*. *Biochimie* 173: 100-106, 2020.
74. Liberale L., Bonaventura A., Vecchiè A y col. *The Role of Adipocytokines in Coronary Atherosclerosis*. *Curr Atheroscler Rep* 19: 10, 2017.
75. Calderón-Larrañaga A, Saadeh M, Hooshmand B y col. *Association of Homocysteine, Methionine, and MTHFR 677C>T Polymorphism With Rate of Cardiovascular Multimorbidity Development in Older Adults in Sweden*. *JAMA Netw Open* 3(5):e205316, 2020.
76. Lepper B, Kleber M, Grammer T y col. *Lipopolysaccharidebinding protein (LBP) is associated with total and cardiovascular mortality in individuals with or without stable coronary artery disease – Results from the Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health Study (LURIC)*. *Atherosclerosis* 219: 291-297, 2011.
77. Lee R, Fischer R, Charles PD y col. *A novel workflow combining plaque imaging, plaque and plasma proteomics identifies biomarkers of human coronary atherosclerotic plaque disruption*. *Clin Proteomics* 14: 22, 2017.
78. Kobayashi N, Hata N, Kume N y col. *Matrix Metalloproteinase-9 for the Earliest Stage Acute Coronary Syndrome*. *Circ J* 75: 2853-2861, 2011.
79. Hansson GK, Libby P, Tabas I. *Inflammation and plaque vulnerability*. *J Intern Med* 278: 483–493, 2015.
80. Formanowicz D, Gutowska K, Formanowicz P. *Theoretical Studies on the Engagement of Interleukin 18 in the Immuno-Inflammatory Processes Underlying Atherosclerosis*. *Int J Mol Sci* 19: 3476, 2018.
81. Pigarevskii PV, Maltseva SV, Snegova VA, Davydova G. *Role of Interleukin-18 in Destabilization of the Atherosclerotic Plaque in Humans*. *Bull Exp Biol Med* 157: 796-800, 2014.
82. Harada K, Shibata R, Ouchi N y col. *Increased expression of the adipocytokine omentin in the epicardial adipose tissue of coronary artery disease patients*. *Atherosclerosis* 251: 299-304, 2016.
83. Dib LH, Ortega MT, Fleming SD y col. *Bone marrow leptin signaling mediates obesity-associated adipose tissue inflammation in male mice*. *Endocrinology* 155: 40-46, 2014.
84. Nalini D, Karthick R, Shirin V y col. *“Role of the adipocyte hormone leptin in cardiovascular diseases – a study from Chennai based Population”*. *Thromb J* 13: 12, 2015.
85. Cho Y, Lee SE, Lee HC y col. *Adipokine resistin is a key player to modulate monocytes, endothelial cells, and smooth muscle cells, leading to progression of atherosclerosis in rabbit carotid artery*. *J Am Coll Cardiol* 57: 99–109, 2011.
86. Chai S, Sun F, Nie X, Wang J. *Leptin and coronary heart disease: A systematic review and meta-analysis*. *Atherosclerosis* 233: 3-10, 2014.
87. Olstad R, Florholmen J, Svartberg J y col. *Leptin in the General Population, Differences in Sex Hormones, Blood Lipids, Gender and Life Style Characteristics*. *Open Behav Sci J* 5:8-15, 2011.
88. Gonzalvo-Feo S, Del Prete A, Pruenster M y col. *Endothelial cell-derived chemerin promotes dendritic cell transmigration*. *J Immunol* 192: 2366-2373, 2014.
89. Eichelmann F, Schulze M, Wittenbecher C y col. *Chemerin as a Biomarker Linking Inflammation and Cardiovascular Diseases*. *J Am Coll Cardiol* 73: 378-379, 2019.
90. Fontes V, Neves F, Candido A. *Quemerina e fatores relacionados ao risco cardiovascular em crianças e adolescentes: uma revisão sistemática*. *Rev Paul Pediatr* 36: 221-229, 2018.
91. Tousoulis D, Papageorgiou N, Androulakis E, Stefanadis C. *Lp-PLA2—A novel marker of atherosclerosis: To treat or not to treat?*. *International Journal of Cardiology* 165: 213-216, 2013.
92. Li W, Li H, Zhou L y col. *Pregnancy-Associated Plasma Protein A Induces Inflammatory Cytokine Expression by Activating IGF-II/PI3K/Akt Pathways*. *Mediators Inflamm* 2019:8436985, 2019.
93. Benozzi S, Coniglio RI. *Atherosclerosis: biomarcadores plasmáticos emergentes*. *Acta Bioquim Clin Latinoam* 44: 317-328, 2010.

PREMIOS DE LAS JORNADAS DE ACTUALIZACIÓN EN PATOLOGÍA

Organizada la Cátedra de Anatomía Patológica de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de Rosario y la Asociación de Patología y Citopatología de Rosario

Rosario, 28 y 29 de agosto de 2020

PRIMER PREMIO AL TRABAJO:

“BIOPSIAS ENDOMETRIALES DE MUJERES CON INFERTILIDAD, PARA LA DETECCIÓN DE PROCESOS INFLAMATORIOS”. De los Dres. Alonso, Eduardo E.; Nasio, César D.; Fodor, Mónica y Siacaluga, Dolores. Del Instituto de Anatomía Patológica de Rosario.

Resumen

Introducción: La evaluación de la mucosa endometrial en mujeres con infertilidad es uno de los distintos estudios propuestos, intentando determinar posible endometritis como causal de la misma.

Objetivo: A mujeres con infertilidad, a las que se les han realizado una transferencia (implante) con un embrión euploide o varias transferencias embrionarias las que fueron rechazadas, es menester estudiar el endometrio en busca de proceso inflamatorio.

Nuestro interés es analizar biopsias endometriales en este grupo de mujeres, intentando avalar los procesos inflamatorios mencionados y poder incorporar otros hallazgos patológicos que también pudieran ser determinantes de infertilidad.

Material y método: Durante 4 años estudiamos 228 biopsias endometriales de pacientes con edades comprendidas entre 29 y 49 años, con una media de 37 años, las que habían presentado falla implantatoria reiterada o de un primer embrión euploide. La toma biopsia se realizó con pipelle, entre los días 7 y 11 del ciclo, es decir en el periodo proliferativo medio.

Las muestras fueron procesadas con técnica habitual y las preparaciones histológicas coloreadas con Hematoxilina y Eosina. Se catalogaron las características de

las glándulas, del epitelio glandular y el superficial, de los vasos, de las células estromales y de la presencia de células inflamatorias, incluyendo su conformación y la ubicación en la mucosa endometrial. También se analizaron otras patologías endometriales.

Resultados: En el mencionado periodo de 4 años se estudiaron 228 biopsias endometriales de pacientes infértiles, encontrándose diferentes lesiones, varias de ellas posibles causales. En 129 el diagnóstico fue endometrio proliferativo, con un menor grupo en etapa secretora inicial. 21 casos fueron categorizados como endometrio proliferativo subdesarrollado y 38 casos mostraron alteraciones interpretadas como endometrio proliferativo irregular o desordenado. Solo 3 pacientes mostraron inflamación con presencia de plasmocitos, con inflamación leve y con cambios glandulares reactivos.

En 30 casos se constató denso infiltrado mononuclear, predominantemente linfocitario, afectando al estroma y al epitelio glandular y/o superficial, los que fueron considerados como inflamación, sin presencia de plasmocitos.

Además, observamos 4 casos con pólipos endometriales, 1 con marcados signos de compresión extrínseca y 2 con endometrio secretor de tipo disociado.

228 MUESTRAS ESTUDIADAS:

Endometrio adecuado al periodo	Proliferativo subdesarrollado	Proliferativo irregular	Alteración hormonal secretora	Endometritis	Inflamación	Compresión extrínseca	Pólipo endometrial
129 (56,3%)	21 (9,2%)	38 (16,7%)	2 (0,9%)	3 (1,3%)	30 (13,2%)	1 (0,4%)	4 (1,7%)

Conclusión: La mayoría de las biopsias endometriales realizadas en mujeres que consultaron por infertilidad no muestran alteraciones histológicas. Representan el 56.3%, mientras que en el 43.7% encontramos alguna alteración, que podría justificar el motivo de consulta. Con respecto al planteo inicial del estudio, el de investigar procesos inflamatorios, encontramos que 33

(14.5%) de ellas lo presentaban, aunque solo 3 (1.3%) poseían parámetros morfológicos estrictos para el diagnóstico de endometritis. Por esto, es nuestro interés, poner en evidencia que existen situaciones similares, aunque sin todos los requerimientos para ser denominados endometritis, que podrían ser considerados inflamación y ser causales de infertilidad.

SEGUNDO PREMIO AL TRABAJO:

SARCOMA DE PARTES BLANDAS CON DIFERENCIACIÓN NEUROENDOCRINA: INTEGRACIÓN HISTOMORFOLÓGICA E INMUNOHISTOQUÍMICA. De los Dres. Serena, Romina; Bertoglio, Victoria; Rodríguez, Rosalía. Del Servicio de Anatomía de Patológica del Hospital Escuela Eva Perón, de Granadero Baigorria.

Resumen

Introducción: Los condrosarcomas de tejidos blandos se describieron inicialmente en 1953 por Stout y Verner, y en 1972 Enzinger y Shiraki lo definieron como un tumor distintivo, derivado de condroblastos. El condrosarcoma mixoide extraesquelético es un subtipo poco frecuente, representa menos del 3% de todos los sarcomas de tejidos blandos. A pesar de la ausencia de elementos cartilaginosos bien diferenciados, se ha establecido su origen condroblástico basado en la interpretación histoquímica y ultraestructural. Estudios recientes demostraron fuerte evidencia de diferenciación neuroendocrina utilizando el marcador INSM1.

Generalmente ocurre en adultos con una edad media de 50 años con mayor prevalencia en hombres. Se localizan con mayor frecuencia en las extremidades inferiores.

Ojetivos: Realizar una actualización bibliográfica de un subtipo infrecuente de condrosarcoma a partir de un caso de nuestro hospital, haciendo énfasis en la importancia de la correlación histomorfológica e inmunohistoquímica para la realización de un correcto diagnóstico.

Material y métodos: El caso en estudio corresponde a una paciente de 59 años de edad que consultó por una lesión tumoral de pared abdominal de 7 meses de evolución.

Se recibió en primer lugar una biopsia incisional

y en segunda instancia, una resección quirúrgica en bloque de la lesión. En esta última, al corte seriado, se evidenció una neoplasia que medía 35 x 17 x 12 cm, de bordes regulares, pseudoencapsulada, constituida por tejido denso con áreas reblandecidas de coloración rosado-amarillento y focos congestivos.

Se realizaron numerosos cortes histológicos que fueron incluidos en parafina y coloreados con Hematoxilina-Eosina, PAS y Tricrómica. Se solicitaron técnicas de inmunomarcación.

Resultado: Los cortes histológicos revelaron una proliferación celular que se dispone conformando cordones, trabéculas, nidos discohesivos y esbozos de luces. Las células presentaban denso citoplasma eosinófilo y núcleos redondeados con membrana irregular, cromatina vesicular y nucléolo conspicuo. El estroma circundante era mixoide con pequeñas estructuras vasculares, áreas de hemorragia reciente y antigua, y necrosis tumoral.

Frente a los hallazgos histomorfológicos observados se plantearon numerosos diagnósticos diferenciales incluyendo neoplasias mesenquimáticas y epiteliales (condrosarcoma mixoide extraesquelético, cordoma, mioepitelioma, paraganglioma y carcinomas primarios o metastásicos).

Se realizaron técnicas de inmunohistoquímica cuyos resultados mostraron positividad para cromogranina, sinaptofisina, INSM-1 y EMA, y un índice de pro-

liferación (Ki-67) 60%. Negatividad para citoqueratina (AE1/AE3), Proteína S-100, citoqueratina 20, actina muscular específica, desmina y P63.

El cuadro histomorfológico en correlación con los hallazgos inmunofenotípicos (positividad para marcadores de diferenciación neuroendocrina y negatividad para citoqueratinas) permitieron descartar otras entidades y arribar al diagnóstico de condrosarcoma mixoide extraesquelético.

Conclusiones: El condrosarcoma mixoide extraesquelé-

tico es una neoplasia infrecuente, cuyo diagnóstico puede ser desafiante ya que incluye múltiples diagnósticos diferenciales. La línea de diferenciación de este tumor ha sido controversial pero evidencias recientes sugieren un fenotipo neuroendocrino. Aunque no es totalmente sensible o específico, el INSM1 podría ser un marcador potencial para diagnóstico de condrosarcoma mixoide extraesquelético cuando el acceso a estudios moleculares se encuentra limitado.

ASOCIACIÓN DE PERIODONTITIS Y OSTEOPOROSIS

ARIEL SÁNCHEZ*

Centro de Endocrinología, Rosario

Recibido: 08-08-2020

Aprobado para su publicación: 01-10-2020

En la última década algunos artículos han llamado la atención sobre la coexistencia de periodontitis y osteoporosis. *A priori*, esto no debiera sorprender, ya que ambas entidades son comunes en la población añosa.

Un estudio prospectivo en casi 800 sujetos caucásicos (más de la mitad, de sexo femenino), 7% de los cuales presentaban antecedentes de fractura en los 3 años previos, halló una prevalencia de periodontitis del 18%.¹

En la India se comparó en 2014 un grupo de 100 sujetos osteoporóticos con otro de 100 sujetos sanos; en los primeros se halló una asociación estadísticamente significativa con enfermedad periodontal.²

En el mismo país se realizó una interesante observación terapéutica administrando risedronato oral durante 1 año a un grupo de mujeres postmenopáusicas con periodontitis de moderada a grave. El bifosfonato fue en adición al tratamiento odontológico local. La

recuperación de todos los parámetros clínicos y objetivos fue rápida, dentro de los 6 primeros meses de tratamiento.³

Otros estudios evaluaron a mujeres osteoporóticas con respecto a frecuencia y severidad de la periodontitis. Se encontró una afección oral más frecuente y más grave en las pacientes que no recibían estrógenos o bifosfonatos por su osteoporosis.^{4,5}

En otro estudio clínico el zoledronato previno la aparición de periodontitis en mujeres tratadas por osteoporosis con ese bifosfonato, en comparación a un grupo testigo.⁶

Es prudente concluir que está indicado el control odontológico en sujetos añosos con osteoporosis, y que el tratamiento de esta afección con reemplazo hormonal o con bifosfonatos contribuye a prevenir y a mejorar la enfermedad periodontal.

Referencias

1. Persson GR, Berglund J, Persson RE, Renvert S. *Prediction of hip and hand fractures in older persons with or without a diagnosis of periodontitis*. Bone 48:552-6, 2011.
2. Aspalli SS, Shetty VS, Parab PG, et al. *Osteoporosis and periodontitis: is there a possible link?* Indian J Dent Res 25:316-20, 2014.
3. Bhavsar NV, Trivedi SR, Dulani K, et al. *Clinical and radiographic evaluation of effect of risedronate 5 mg as an adjunct to treatment of chronic periodontitis in postmenopausal women (12-month study)*. Osteoporos Int 27:2611-9, 2016.
4. Passos-Soares JS, Vianna MIP, Gomes-Filho IS, et al. *Association between osteoporosis treatment and severe periodontitis in postmenopausal women*. Menopause 24:789-95, 2017.
5. Penoni DC, Torres SR, Farias ML, et al. *Association of osteoporosis and bone medication with the periodontal condition in elderly women*. Osteoporos Int 27:1887-96, 2016.
6. Taguchi A, Shiraki M, Tanaka S, Ohshige H, Nakamura T. *Improved periodontal disease and prevention of tooth loss in osteoporosis patients receiving once-yearly zoledronic acid: a randomized clinical trial*. Menopause 26:1277-83, 2019.

* Dirección postal: San Lorenzo 876, 1er. piso, (2000) Rosario, SF, Argentina
Correo electrónico: asanchez@circulomedicorosario.org

La foto histórica

EDITOR DE LA SECCIÓN: HÉCTOR HUGO BERRA*

Facultad de Ciencias Médicas, UNR

INAUGURACIÓN DE LOS CURSOS DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE ROSARIO, MAYO DE 1920



Nº V. Inauguración de los cursos el día 29 de mayo de 1920. El secretario organizador Dr. Raimundo Bosch (en el centro). A su izquierda el profesor de anatomía Dr. José B. Abalos. A su derecha el profesor de histología Dr. Tomás Cerruti. Los jefes de trabajos prácticos Dres. Emilio Argonz y Alberto Baraldi.

Reproducción de la ilustración nro. 5 del Libro de Raimundo Bosch "HISTORIA DE LA FACULTAD DE MEDICINA", 1966, UNL, Rosario.

Muestra a los participantes de la Inauguración de los cursos de la Facultad el 29 de mayo de 1920. Se observan los protagonistas y autoridades entre otras personas, en su mayoría estudiantes. Se destacan: 1. Raimundo Bosch; 2. José B. Ábalos; 3. Tomás Cerruti; 4. Alberto Baraldi y 5. Emilio Argonz. La señala a la única mujer en la fotografía: Francisca Montaut?

* Correo electrónico: hhbonar@hotmail.com

REUMATOLOGÍA: DE OCA A OCA

PROF. FERRÁN J. GARCÍA FRUCTUOSO*

Director Científico

Servicio de Reumatología y Unidad de Ensayos Clínicos de Reumatología

Hospital Sanitas CIMA

Barcelona, España

Recibido: 01-03-2020

Aprobado para su publicación: 01-06-2020

Los tratados de reumatología de los años 60 y 70, dedican más del 80% de su extensión a tratar temas como la balneoterapia o la fisioterapia. Los fármacos que los reumatólogos podíamos utilizar eran muy limitados. Las Sales de Oro, dominaban la escena a pesar de sus importantísimos efectos secundarios y nuestro acervo terapéutico disponía de poco más de tres antiinflamatorios y corticosteroides, de los que no sabíamos muy bien sus efectos secundarios.

Recuerdo que uno de mis primeros pacientes fue un músico militar, clarinetista, que afectado por una Artritis Reumatoide agresiva, no conseguí controlar y el paciente, que en ocasiones tocaba en el Liceo de Barcelona, tuvo que dejar de tocar. Me sentí mal. Lamentablemente eso ocurrió en bastantes más ocasiones. Que ocurriese varias veces, no hizo que me sintiese mejor.

En la actualidad, son muy pocos los casos en los que no conseguimos inducir una remisión o, como mínimo, reducir el potencial de afectación funcional de las enfermedades reumatológicas inflamatorias. Probablemente llevo ya tres o cuatro años sin tener ningún caso similar. Tal vez sea por eso que en 2012 (en pleno auge de los conocidos como “fármacos biológicos”) James R. O’Dell publicó en la revista *The Reumatologist* un interesante y reflexivo artículo que se titulaba “La especialidad más feliz: Reumatología”.

Si esto es así, por qué no atraemos a las mentes más brillantes. La explicación es sencilla, la nuestra es una es-

pecialidad de interacción médico-paciente, exploración y estudio de analíticas. No disponemos de llamativas pruebas complementarias y por eso, ganamos diez veces menos que un Gastroenterólogo o un Neumólogo.

¿Y si ganamos tan poco, porqué somos felices los reumatólogos ? pues O’Dell hizo una encuesta a sus colegas reumatólogos y las principales razones fueron: seguimos a nuestros pacientes durante mucho tiempo y establecemos con ellos una relación muy gratificante, hacemos grandes diagnósticos, recibimos muchos abrazos (físicos y virtuales), practicamos la medicina como una ciencia y como un arte, vemos pacientes de todas las edades, nuestra especialidad no es de solo un órgano y, por último, al ganar menos, pagamos menos impuestos (no olvidar el contexto Norteamericano de la encuesta)

En efecto, el campo de la reumatología ha sido testigo de asombrosos progresos en la comprensión y el manejo de las enfermedades reumáticas desde la segunda mitad del siglo XX.

El descubrimiento y la introducción de glucocorticoides y antirreumáticos sintéticos convencionales modificadores del curso de la enfermedad (csDMARDs) en el armamento terapéutico de los reumatólogos permitió, por primera vez, cambiar efectivamente el pronóstico de la enfermedad y mejorar la mayoría de los resultados clínicos. Comenzamos a influir, de forma efectiva, en la situación clínica y perspectivas del paciente.

El nuevo milenio impulsó la revolución a un nivel

* ferran.garcia@institutferran.net

exponencial con el advenimiento de sofisticadas drogas de ingeniería biológica, conocidos como fármacos biológicos bDMARD. No se trata de un yogurt, sino de complejas moléculas que se dirigen a dianas específicas en vías patógenas clave y nos permiten modificar dramáticamente el pronóstico de la mayoría de los pacientes con enfermedades reumáticas de tipo autoinmune.

Este progreso, que fue impulsado por enormes esfuerzos de investigación para comprender mejor los mecanismos complejos que subyacen detrás de cada enfermedad, ha sido particularmente notable en la inflamación. Han sido especialmente beneficiadas enfermedades como la Artritis Reumatoide (AR) y las Espondilo artritis (incluyendo la Espondilitis Anquilosante, Espondilitis y Artritis Psoriásica).

Hemos tardado un poco más en el área de las enfermedades del tejido conectivo (por ejemplo, Lupus Eritematoso Sistémico, Síndrome de Sjögren y diversas formas de vasculitis. De hecho, desde de marzo de 2019 hasta hoy, un año después, 17 bDMARDs originales con 8 mecanismos de acción diferentes han sido aprobados en Europa para el tratamiento de la AR, 10 para la Artritis Psoriásica (5 mecanismos de acción), 6 para la Espondilitis Anquilosante (2 mecanismos de acción), 3 lo han sido para el Lupus Eritematoso Sistémico y la vasculitis de vasos pequeños y ninguno para el Síndrome de Sjögren.

Sin embargo, a pesar de estos avances tan significativos, las principales necesidades no satisfechas perduran y son nuestro reto actual. El caso de la AR es paradigmático entre los retos que enfrentan a los reumatólogos y los pacientes por igual en la clínica diaria. Mientras que, aparentemente, la AR parece ser el pariente afortunado de la familia de la reumatología con una variedad de innovadores bDMARDs disponibles para tratar y modificar la enfermedad y mejorar la vida y los resultados de los pacientes, en la práctica la realidad es bastante más compleja.

Las drogas “me-too” y el enfoque por ensayo y error

En primer lugar, después de los grandes avances que se han producido en el cambio de milenio con los bDMARDs aprobados para AR (infliximab y etanercept) en comparación con los fármacos inductores de remisión estándar disponibles en ese momento (csDMARDs), la década siguiente asistió a una oleada de fármacos que demostraron un efecto comparable en poblaciones similares de pacientes, es decir, que ya no

aportaban un cambio sustancial respecto a las primeras en aparecer, por supuesto, dicho esto con honrosas excepciones (por ejemplo, el tocilizumab y el sarilumab han demostrado superioridad sobre metotrexato en monoterapia). Las nuevas terapias generaron un efecto psicológico “me-too” en el profesional que no se percató hasta que pasó un tiempo y se demostró que no generaban un impacto tan contundente como el de sus predecesores.

En segundo lugar, la amplia diversidad de bDMARDs y modos de acción contrasta con la profunda falta de fiabilidad y reproducibilidad marcadores clínicos y biológicos para informar la selección del tratamiento.

De hecho, a pesar de todos los notables progresos vistos hasta ahora, somos incapaces de, más allá de la estadística, saber que biológico será mejor para un paciente concreto. Podemos equivocarnos y tratar, durante 12 a 16 semanas a un paciente activo de su enfermedad, con un fármaco muy costoso que, además, no le será útil. Y esta secuencia se puede tener que repetir con varios fármacos. Es la gran asignatura pendiente de nuestra especialidad.

Tomando el ejemplo específico de la AR, debe reconocerse que hay unos pocos bien establecidos indicadores de pronóstico que se asocian a nivel de grupo con enfermedad resistente al tratamiento, incluyendo el sexo femenino, la edad avanzada, enfermedad de larga duración, el fracaso de los biológicos anteriores, el tabaquismo, y alta discapacidad de base. Pero estas características parecen estar genéricamente asociadas con peores resultados de tratamiento en conjunto, en lugar de constituir predictores específicos de la respuesta a un fármaco concreto.

Existen un par de excepciones, como el papel de la seropositividad al Factor Reumatoide o los Anticuerpos Anti-citrulina para determinar una mejor respuesta al rituximab y al abatacept, pero también en series amplias, parece un efecto de grupo y sabemos que hay pacientes seronegativos que responden muy bien a estos dos biológicos, mientras que otros pacientes seropositivos no experimentarán ningún beneficio.

Otras variables, como las comorbilidades relevantes (por ejemplo, el linfoma o la gammapatía monoclonal) o el riesgo de infecciones parece aumentar en un bDMARD respecto a otro y esto parece que puede contribuir a la decisión de indicación, pero de nuevo recibimos otro jarro de agua fría, porque tampoco responde a un factor medible individual.

Este panorama actual ha llevado inevitablemente al llamado enfoque de ensayo y error que es el sello distintivo de las actuales estrategias de tratamiento en la AR y otras enfermedades inflamatorias de las articulaciones y que tiene importantes implicaciones en términos de costo, riesgo y, en última instancia, resultado. Nos cuesta reconocerlo, pero es así.

Limitaciones del tratamiento actual

Modalidades

Es innegable que, junto con los grandes beneficios que aportan estas terapias, han surgido algunos defectos. Estas son impulsadas por el paradigma de tratamiento no preciso antes mencionado, con implicaciones tanto a nivel del paciente como de la sociedad. El primer factor está relacionado con los importantes costos directos asociados a estos fármacos, lo que ha ejercido una presión financiera adicional en los sistemas de salud, sobre todo occidentales (solamente el 23% de los países cubren el gasto de fármacos biológicos de sus pacientes).

Sin embargo, de forma sorprendente, se ha demostrado que el coste global asociado a la gestión de la AR no ha aumentado significativamente en las últimas décadas, debido a una importante caída de los costos indirectos y las pérdidas de productividad que compensaron los gastos más elevados relacionados con estos nuevos fármacos. Es decir, ahora, nuestros clarinetistas, pueden seguir tocando, aunque consuman un fármaco mucho más caro.

De hecho, la principal preocupación es que ante la falta de un algoritmo sólido y contrastado para una indicación personalizada, los pacientes pueden ser tratados con costosos bDMARDs durante un periodo de tiempo prolongado sin experimentar ningún beneficio pero estando expuesto a sus riesgos y posibles efectos adversos. Es de notar que, en tal caso, la relación riesgo-beneficio está claramente inclinada en la dirección equivocada, y, sin embargo, las autoridades sanitarias, médicos y pacientes, todos ellos, parecen ignorar o aceptar este hecho como inevitable.

Actualmente, los bDMARDs tienen un perfil de seguridad bien establecido, que debe equilibrarse con la consecución de los beneficios que proporciona el propio tratamiento. Una serie de graves efectos adversos, como la reactivación de tuberculosis latentes y otras infecciones graves o la toxicidad hepática y medular, por nombrar sólo algunos, se asocian con las bDMARD y se deberían aceptar sólo a cambio de eficacia y mejora sustancial de la eficacia a corto y largo plazo.

El tiempo que podemos permitirnos antes de alcanzar una medicina personalizada en la prescripción de fármacos biológicos es limitado, esencialmente por dominios éticos y financieros. Y opino que asistiremos a una reducción en las nuevas pautas de biológicos si no lo conseguimos.

Probablemente no necesitamos, por ahora, más biológicos, sino una medicina personalizada.

Otro aspecto que debe ser considerado cuando se analiza la cuestión de indicación del fármaco sin discernimiento es que podemos estar retrasando la aplicación de un tratamiento efectivo. Los enfoques de tratamiento dirigido al objetivo han demostrado que, en términos de pronóstico, más importante que la droga administrada es el objetivo terapéutico definido y la rapidez para alcanzar la efectividad.

Someter a los pacientes, involuntariamente, está claro, a tratamientos que no serán eficaces durante largos períodos, al menos de 3 a 6 meses según las recomendaciones actuales, costará un tiempo precioso durante el cual la actividad de la enfermedad será alta y el daño estructural podrá progresar.

Esto lleva a resultados mediocres a largo plazo y es otra razón más por la que una estrategia generalizada de la misma droga para todos es incorrecta. El descubrimiento de biomarcadores precisos de respuesta para precisar la selección podría ahorrar este tiempo perdido y, por lo tanto, de forma sinérgica reforzar la estrategia de tratar al objetivo (T2T "Treat To Target").

Es importante que no olvidemos otros factores que contribuyen a las limitaciones del tratamiento. A pesar de las importantes mejoras en el área de diagnóstico precoz, sabemos que en la práctica clínica diaria la realidad está todavía lejos de ser óptima. Ha habido un continuo esfuerzo mundial para el desarrollo y la actualización de los criterios de clasificación de las enfermedades reumáticas, pero estos están dirigidos, esencialmente a los pacientes que serán reclutados para ensayos clínicos, en un intento de homogeneizar la muestra. La aplicación clínica de estos criterios tiene siempre un rendimiento deficiente.

El retraso de la medicina personalizada en reumatología

Se pueden presentar varias razones para explicar por qué la medicina personalizada está tardando mucho en materializarse en la reumatología.

En primer lugar, la naturaleza heterogénea y multifactorial de las enfermedades reumáticas inmunes, con

patologías complejas, hace improbable que un solo marcador de un camino dado permita discriminar la respuesta de varios DMARDs diferentes con mecanismos de acción completamente distintos.

En segundo lugar, la mayor parte del esfuerzo investigador se orienta hacia la identificación de biomarcadores en la sangre, que está lejos de donde ocurren los principales eventos inmunopatológicos de estas enfermedades: la sinovial.

En tercer lugar, un aspecto que no se cita tan comúnmente se refiere a la naturaleza subjetiva de una parte importante de los instrumentos utilizados para evaluar la respuesta al tratamiento, estado de remisión o discapacidad. Esto se aplica tanto al paciente (por ejemplo, escala analógica visual) y el médico (por ejemplo, recuento de articulaciones) y está, por definición, influenciado por muchos otros factores, como la personalidad, la experiencia previa con un determinado fármaco, expectativas, relación médico-paciente, contexto cultural, comorbilidades, etc.

De hecho, esta escasez real de resultados reproducibles, contrasta con lo visto, por ejemplo, en el área de la oncología (por ejemplo, muerte, supervivencia sin tumores), donde el tratamiento personalizado ha sido una realidad desde hace mucho tiempo.

Las medidas subjetivas en reumatología son probablemente el factor que juega un papel más importante en la confusión de los resultados de los estudios y su difícil reproductibilidad en la práctica clínica.

Conclusiones y futuro, perspectivas

En resumen, el momento actual en la reumatología es emocionante. Hemos vivido dos décadas de rápido crecimiento que han transformado el pronóstico de nuestros pacientes con enfermedades reumáticas inflamatorias y nos han llevado a una situación impensable hace escasos años. Mi trabajo hoy como reumatólogo tiene poco que ver con el que desarrollaba cuando acabé mi carrera.

Este cambio se ha debido, principalmente, a una gran expansión de las terapias efectivas disponibles que ha venido de la mano de nuevos retos que, tras este inicial entusiasmo, deben ser abordados sin más demora.

Este es el momento para hacerlo. Los esfuerzos de investigación deben dirigirse a establecer modelos de tratamiento sólidos, basados en biomarcadores que permitan una atención individualizada, predominantemente en el ámbito de la indicación de fármaco y dosificación.

Si tenemos éxito, es muy probable que resultado se traduzca en beneficios más sustanciales, en comparación con la búsqueda de otros nuevos fármacos, a menudo ya con mecanismos de acción similares, que ya tenemos cubierto con las opciones disponibles.

El Tejido sinovial debería estar en el centro de estas investigaciones, ya que no hay nada más lógico que dirigirnos al núcleo donde se genera la lesión de la enfermedad.

Sin duda no es un camino fácil, pero nuestra especialidad está viviendo su mejor época y si somos capaces de sumar, a la fuerza de nuestro actual arsenal terapéutico, una verdadera medicina personalizada, daremos otro salto de gigante en la atención de nuestros pacientes, que es lo que nos mueve desde que les indicábamos largos tratamientos balneoterápicos. Ayer queríamos lo mejor para ellos y hoy, también.

Sin embargo, no olvidemos que a pesar de toda la ciencia de vanguardia detrás de estas innovaciones y las millonarias inversiones que requieren, la experiencia clínica de los reumatólogos, una de las especialidades peor pagadas, será de crucial importancia estratégica para guiar el proceso a lo largo del camino.

Dejamos para otro día, con el permiso del lector, la puesta al día en otras enfermedades que implican al reumatólogo y que están claramente diferenciadas de las patologías autoinmunes e inflamatorias que hoy hemos abordado, como son la Osteoporosis y la Artrosis. Se trata de patologías fundamentales en la calidad de vida de los pacientes y sobre las que también los reumatólogos, hemos ganado terrenos en lugares donde no pensábamos que fuese posible. Es cierto que, al abrir una puerta, como en el Hobbit, nos damos cuenta de que había muchas más ocultas tras esa primera, pero no me negarán que la pulsión por ver que se oculta tras cada una de ellas forma parte de nuestra esencia como seres humanos, como médicos y como científicos.

EL LARGO VIAJE DE LA EMBRIOLOGÍA MÉDICA

De precientífica y pre-disciplinar a científica y transdisciplinar

STELLA MARIS ROMA^{1,2}, FERNANDO ADRIÁN PÉREZ¹, ALBERTO ENRIQUE D'OTTAVIO^{1,2}

¹ Cátedra de Histología y Embriología, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Rosario

² Consejo de Investigaciones, Universidad Nacional de Rosario

Recibido: 10-8-2020

Aprobado para su publicación: 16-11-2020

Resumen

Este trabajo realiza una reseña histórica de la Embriología desde la Antigüedad hasta el presente dividiéndola en dos etapas: una percibida como especulativo - descriptiva - pre-científica (pre-disciplinar) y otra, microscópico - explicativa - científica (disciplinar e interdisciplinar). Ambas permiten colegir diacrónicamente cómo se abordó, cambió y se trató de explicar la formación, crecimiento, desarrollo y maduración de los seres vivientes, con especial hincapié en facetas médicas, durante centenares de años. En tal sentido, teniendo la disputa entre preformismo y epigenetismo como trasfondo, destaca su evolución desde un inicio observacional hasta estos días cuando aspectos morfo, cito, histo y quimiogenéticos (moleculares) se integran entre sí y con otros campos de la ciencia. Tan prolongada y singular andadura, posibilita entender por qué esta disciplina no sólo ha devenido parte de otra más abarcadora: la Biología del Desarrollo sino que, además, puede ser vislumbrada a futuro como transdisciplinar.

Palabras clave: Historia, Embriología, Medicina, disciplinar, interdisciplinar, transdisciplinar

THE LONG JOURNEY OF MEDICAL EMBRYOLOGY

From prescientific and pre-disciplinary to scientific and transdisciplinary

Summary

This paper makes a historical review of Embryology from Antiquity to the Present through dividing it into two stages: one, perceived as speculative - descriptive prescientific (pre-disciplinary) and other, microscopic – explanatory - scientific (disciplinary and interdisciplinary). Both of them allow diachronically figuring out how it was approached, changed and tried to explain the formation, growth, development and maturation of living beings, with special focus in its medical features, during hundreds of years. In this regard, with the dispute between preformism and epigenetism as background, it highlights its evolution from an observational beginning to these days when morpho, cyto, histo and chemogenetic (molecular) aspects are integrated among them and with other fields of science. Such an extensive and singular journey makes possible to understand why this discipline has not only become part of another more comprehensive one: Development Biology, but it can also be glimpsed as transdisciplinary towards the future.

Keywords: History, Embryology, Medicine, disciplinary, interdisciplinary, transdisciplinary

* aedottavio@hotmail.com

Etapas especulativo-descriptiva-pre-científica¹⁻⁴

El primer escrito embriológico en la **Antigüedad** es atribuido a Hipócrates de Cos (siglos V- IV a.n.e) quien, extrapolando a seres humanos investigaciones en aves, supuso que el embrión se desarrollaba extrayendo humedad y aliento de la madre y que el feto humano se nutría succionando sangre desde la placenta. En virtud de ello, Hipócrates podría ser reconocido como el primer embriólogo y uno de los pioneros del **preformismo** por creer que los organismos se hallaban completos y en miniatura dentro de las entidades germinales.

Existen registros de la misma época dando cuenta de que los atomistas Leucipo de Mileto y su discípulo Demócrito de Abdera habrían defendido idéntica creencia.

Durante el siglo IV a.n.e, Aristóteles de Estagira analizó huevos de distintas aves en variadas etapas y disecó embriones de animales poiquilotermos y mamíferos, observando que los más jóvenes de diferentes especies poseían características universales y que, según envejecían, aparecían características diferenciales. En algunas biografías, se desliza que este filósofo pudo haber estudiado incluso un embrión humano, hecho extraordinario dado que los precedentes de abortos no eran entonces fáciles de conseguir. Defensor de la generación espontánea^a para determinados seres vivientes, superó enfoques religiosos, soslayó el idealismo de su maestro Aristocles (Platón) y si bien inicialmente se orientó hacia una preformación embrionaria en el huevo (primigenio preformismo ovisita) previó con posterioridad la formación de los órganos desde un material homogéneo materno al que el semen proveía “forma”. Estimó complementariamente que el embrión se estructuraba por coagulación en el útero *ipso facto* tras el apareamiento, que los órganos se tornaban cada vez más complejos por adición gradual de partes y que la primera de ellas era el corazón (**epigenetismo** -del gr. *epi*: sobre; *genesis*: origen-).

Claudio Galeno de Pérgamo (siglo II), médico del emperador romano Marco Aurelio, vitalista (la vida nace

de un principio vital inmaterial) y teleólogo (la vida es impulsada por una finalidad), publicitó cuanto se conocía acerca de lo ahora designado alantoides, amnios, corion y placenta, indagó su vinculación con la nutrición y la protección del embriofeto e hipotetizó que el cordón umbilical era necesario para la respiración.

En la **Edad Media**, el epigenetismo predominó en el oriente musulmán y en su zona de influencia mediterránea a través de médicos como Ibn-Sina de Afshona (o Avicena) y Constantino de Cartago (siglo XI) e Ibn-al-Nafis, de Damasco (siglo XIII) mientras el preformismo lo hizo en el mundo cristiano. Empero, Albertus Magnus (siglo XIII) practicó una conducta observacional aristotélica examinando embriones de pollo y pescado. Conjeturó que las mujeres tenían semillas que se coagulaban en contacto con las masculinas y que, luego, adquirirían de la sangre menstrual la nutrición necesaria para crecer.

Durante la **Edad Moderna**, el renacentista y polímata Leonardo Da Vinci (siglos XV-XVI) disecó fetos humanos y midió el crecimiento de embriones. Fue el primero en evidenciar que éstos podían cambiar diacrónicamente de peso, forma y tamaño, haciéndolos pasibles de cuantificación.

Por su parte, el médico italiano Mateo Realdo Colombo (aka Renaldus Columbus) (siglo XVI), discípulo del médico belga Andreas Vesalius (aka Andries van Wesel), incorporó el vocablo placenta, dado su aspecto (del latín: torta circular y del griego: pastel plano).

Etapas microscópico-explicativa-científica¹⁻⁴

Entre 1590 y 1608 aparecieron los primeros microscopios de dos lentes, atribuidos polémicamente a los fabricantes holandeses de lentes Zacharias Janssen y Hans Lippershey.⁵

La teoría epigenética perduraba cuando en el siglo XVII el médico inglés William Harvey, discípulo del médico italiano Girolamo Fabrizi d'Acquapendente,^b examinó ciervos recién apareados, disecó úteros y halló el embrión seis o siete semanas más tarde. Harvey con-

^a Esta teoría, aplicada a insectos, gusanos, sapos y ratones por su “aparente nacimiento” de sitios putrefactos o húmedos, pervivió desde Aristóteles hasta su refutación por Francesco Redi, Lázaro Spallanzani y Louis Pasteur (siglos XVII a XIX).

Entre otros, fue sostenida por René Descartes, Jan Baptiste van Helmont, Francis Bacon e Isaac Newton (siglos XVI a XVII).

^b Según determinados historiadores, este médico con tendencias preformistas, merecería ser rotulado como precursor de la Embriología por sus textos: *Sobre el feto formado y Sobre el desarrollo del huevo y el pollo*.

firió relevancia al líquido amniótico para la prevención de traumas fetales y lo creía absorbido por la sangre embrión-fetal. En su obra *Exercitationes de generatione animalium* sugirió que, a pesar de que el semen fecundaba todo el cuerpo femenino, era el útero el único capaz de alojar y proveer desarrollo. Impugnó el creacionismo propugnando el origen animal a partir del huevo e hipotetizó sobre la recapitulación (la ontogénesis repite la filogénesis). Pese a que prosiguió fiel al epigenetismo, muchos de sus epígonos adhirieron a la preformación, más congruente con el mecanicismo determinista cartesiano en boga y con el uso creciente del microscopio.

Los médicos Marcello Malpighi (fundador de la Histología) y Jan Swammerdam suelen ser enrolados en el preformismo ya que el italiano describió el desarrollo embrionario como un simple despliegue de un organismo adulto preexistente en miniatura, y el holandés, asumió que las mariposas adultas estaban simplemente enmascaradas (preformadas) dentro de las orugas, tras verlas dobladas en crisálidas.

Siempre en el siglo XVII, con muchas preguntas pendientes aún por resolver y con los epigenetistas en minoría, hubo preformistas que aseguraban que los pequeños organismos adultos ya preexistían en los óvulos (ovismo) y otros que aseveraban que lo estaban en los espermatozoos (espermismo).

Quienes rescatan al ovismo como primer modelo conceptual lo hacen basándose en que los naturalistas estaban más familiarizados con animales jóvenes que eclosionaban de huevos y en que los gametos masculinos fueron inicial y microscópicamente considerados gusanos parásitos, nada importantes para la fertilización.

El sacerdote católico y filósofo cartesiano francés Nicolas Malebranche suscribió el ovismo pues valoraba que cada ser viviente provenía de la Creación y que los futuros miembros de cada especie estaban presentes en el ovario de la primera hembra.

Para este modelo, que perduraría aún en el siglo siguiente con el biólogo suizo Charles Bonnet, estudioso de la partenogénesis en pulgones, el líquido seminal del progenitor masculino era necesario exclusivamente para comenzar el proceso de crecimiento en el embrión preformado.

Lo susodicho fue cuestionado por dos espermistas u homunculistas holandeses: el comerciante Anton van Leeuwenhoek, quien se valió de un simple dispositivo óptico por él manufacturado, y el físico Nicolaas Hartsoeker, inventor del microscopio simple de ba-

rril atornillado, con su conocido dibujo del homúnculo en la cabeza de un espermatozoo.

Esta centuria aportó también el descubrimiento de los folículos del ovario de mamífero en pez perro por el médico danés Niels Steensen, quien demostró que el ovario humano era homólogo a los ovarios de los ovíparos y declaró que aquél albergaba huevos.

A su vez, en la segunda mitad de esta centuria, el médico holandés Reignier de Graaf observó y describió el folículo que lo recuerda como cavidades llenas de líquido en los ovarios de los animales y postuló, microscopio mediante, que la “semilla” provenía de los ovarios y no, del útero. Al percibir equivocadamente la presencia de un ente dentro de dicho folículo reforzó la teoría ovista del preformismo.

Ya en el siglo XVIII, denominado de la Ilustración, Iluminista o de la Enciclopedia de D’Alembert e inicio de la **Edad Contemporánea** (revoluciones estadounidense y francesa), el preformismo, profesado por el médico suizo Albrecht von Haller, el sacerdote italiano Lazzaro Pudding Spallanzani y el físico francés René Antoine Ferchault de Reaumur, entre otros, terminó debilitándose a medida de que se dispuso de mejores medios y técnicas en microscopía.

En ese contexto, el médico germano-ruso Caspar Friedrich Wolff, valorado como Padre de la Embriología, rechazó la preformación. Sumado a sus aportaciones a la embriología uro-genital (mesonefros y conductos mesonéfricos), la disertación *Theoria Generationis* y el trabajo *De Formatione Intestinorum* constituyen su mayor contribución a un **neo-epigenetismo** pues allí sostuvo la no preexistencia corporal en los gametos así como su crecimiento y diferenciación progresivas desde capas indiferenciadas.

El antagonismo entre él y el poderoso Albrecht von Haller, más conocido y defendido por los científicos de entonces, forma parte de la historia de la ciencia.⁶

También durante este siglo, el médico holandés Hermann Boerhaave escribió el primer relato detallado de la embriología química en su libro *Elementa Chemicæ* (1724) al separar la clara de huevo, agregarle varios ácidos y bases, calentarla, agitarla y hervirla a fin de apreciar los efectos de cada procedimiento sobre la albúmina.

Las diferencias entre las circulaciones materna y fetal fueron establecidas en este período por el médico escocés William Hunter, a menudo confundido con su famoso hermano John.

Transitando la contemporaneidad, el naturalista estonio Karl Reinhold Ernst von Baer describió en *Ovi Mammalium et Hominis genesi* (1827) el desarrollo de los mamíferos desde el óvulo y probó la existencia de la notocorda (del griego: cuerda dorsal) y de la blástula (del griego: lo que germina o yema vegetal más el diminutivo – ula). En su obra más connotada: *Über Entwicklungsgeschichte der Tiere* (1828) refutó la teoría preformista, demostrando la inexistencia de organismo en miniatura alguno en los inicios del desarrollo y proponiendo una opción epigenetista del mismo. Según ésta, basada en juicios ya formulados por Wolff y Pander, la ontogénesis^c evolucionaba de lo general a lo particular yendo, por diferenciación, desde un estado homogéneo donde caracterizaba hojas primarias y secundarias hasta sucesivas partes heterogéneas: los órganos. Sustentó así, entre otros, que los caracteres generales aparecían antes que los específicos durante el desarrollo embrionario y que las relaciones estructurales seguían idéntico patrón. Se lo valora como creador de la Embriología Comparada por su afirmación de que los embriones divergían de modo progresivo a partir de estadios homogéneos y de que se iban diferenciando en función de la clasificación taxonómica; esto es, desde tipo (filo o división) hasta especie para alcanzar finalmente los de la embriología individual.

Asimismo, muchos autores lo consideran fundador de la Embriología Moderna, junto al biólogo germano-letón Heinz Christian Pander, primero en formular la teoría de las capas germinales a las que agrupó como blastodermo, y al médico alemán Martin Heinrich Rathke, que describió las hendiduras y arcos branquiales.

Las llamadas leyes de von Baer, fueron rescatadas por el naturalista inglés Charles Darwin en *Sobre*

el origen de las especies (1859), cuya teoría evolutiva influyó en el naturalista alemán Ernst Heinrich Philip August Haeckel.^d

El médico polaco Robert Remak^e caracterizó las tres capas embrionarias: ectodermo, mesodermo y endodermo y el médico suizo Rudolph Albert von Kölliker descubrió que la célula germinal masculina era el espermatozoide.

A su vez, el zoólogo y epigenetista alemán Oscar Hertwig, discípulo de Haeckel, reconoció el papel del núcleo celular en la herencia, la reducción cromosómica durante la meiosis y la fertilización como resultado de la penetración de un espermatozoide en el óvulo.^f

Entre otros relacionados avances decimonónicos, cabe enunciar: la teoría celular de los médicos alemanes Friedrich Theodor Schwann y Rudolf Ludwig Karl Virchow, y del botánico de igual nacionalidad Matthias Jacob Schleiden, el nacimiento de la Embriología Experimental por los alemanes Wilhelm Roux (zoólogo) y Hans Adolf Eduard Driesch (biólogo), el aislamiento del ácido desoxirribonucleico (ADN) por el médico suizo Johan Friedrich Miescher y su composición química por los médicos alemanes Richard Altmann y Ludwig Karl Martin Leonhard Albrecht Kossel.

En las primeras décadas del siglo XX, fueron redescubiertas las leyes de la herencia del religioso checo Gregor Mendel y aceptada la selección darwiniana, las que, con la vigorización gradual de la Teoría Celular y los nuevos datos surgidos sobre mitosis, meiosis y estudios cromosómicos, condujeron a la asociación entre Citología y Genética.

Durante su primera mitad, alumbraron modificaciones significativas en el microscopio óptico en

^c Fenogénesis es la propuesta designación actual.⁷

^d Si bien los médicos John Hunter (escocés, siglo XVIII) y Carl Friedrich von Kiemeyer (alemán, siglo XIX) se anticiparon al polémico Haeckel aseverando que la ontogenia recapitulaba la filogenia en versión abreviada (teoría de la recapitulación) fue él quien la sistematizó y difundió ampliamente. Hoy desacreditada, es la biología evolutiva del desarrollo (o evo-devo) la que compara el desarrollo de diferentes organismos, estudia cómo han evolucionado, haciendo foco especial en la base genética de las estructuras fenotípicas, su cambio evolutivo y el surgimiento de nuevas estructuras. En suma, se ocupa de cómo los cambios en el desarrollo embrionario durante una sola generación se relacionan con los cambios evolutivos que ocurren entre generaciones

^e Algunos trabajos atribuyen ese mérito a Pander.⁴

^f Ovocito secundario en metafase II según se lo conceptúa a la fecha, desestimando la existencia de un óvulo en tanto tal.

favor de sus aplicaciones (primer binocular y microscopios de campo oscuro, de contraste de fases, de fluorescencia, de luz ultravioleta y de interferencia) hasta el gran salto cualitativo que significaron el microscopio electrónico de transmisión (MET) y el posterior de barrido (MEB).

De igual modo, hubo renovados progresos en otros ámbitos (técnicas de microcirugía, método microscópico para la observación in vivo de la circulación sanguínea, microscopía intravital, cultivos in vitro de células y tejidos, inmunohistoquímica) y fueron establecidas las bases de la comprensión del ciclo celular, profundizado más adelante en el tiempo.

En este período, se sumaron: el descubrimiento de la inducción embrionaria por el embriólogo alemán Hans Spemann, la intervención del ARN en la síntesis proteica, la estructura en doble hélice del ADN por el trabajo de los Premios Nobel James Dewey Watson (biólogo estadounidense), Francis Harry Compton Crick (físico británico), Maurice Wilkins (físico neozelandés) y la fallecida y postergada cristalógrafa británica Rosalind Franklin, y la responsabilidad del ADN en la herencia por los estadounidenses Alfred Day Hershey (químico) y Martha Cowles Chase (aka Martha C. Epstein) (bióloga).

En la segunda mitad de este siglo, fueron distinguidos los distintos tipos de ARN y determinados componentes conexos, descifrado el código genético, así como evidenciadas la senescencia y la apoptosis celulares. En realidad, esta última resucitó tras los trabajos pioneros de los alemanes August Christoph Carl Vogt (científico) (1842) y Walther Flemming (biólogo) (1885).

Por otra parte, el desarrollo de dos tecnologías de manejo del ADN recombinante (clonación y secuenciación) permitió develar el genoma de la bacteria *Haemophilus influenzae* y de la levadura *Saccharomyces cerevisiae* hasta culminar con el correspondiente al ser humano en los albores del siglo XXI.

El 25 de julio de 1978 nació Louise Brown, primer bebé nacido por fecundación in vitro, por lo que hoy en esa fecha se celebra el Día Internacional de la Embriología.

Asimismo, hubo adelantos en los procesos de transferencia nuclear, el embriólogo inglés Ian Wilmut clonó el primer mamífero, el cordero Dorset finlandés u oveja Dolly, a partir de una célula somática adulta y el biólogo del desarrollo estadounidense

John David Gearhart identificó y aisló células madre humanas.

A lo largo de toda esta centuria, se progresó notablemente en la explicación de los mecanismos intercelulares e intertisulares involucrados en el desarrollo pre y postnatal gracias a la tipificación de los genes implicados y de sus patrones de activación espaciotemporal.

La Biología Celular y la Embriología fueron beneficiarias de lo antedicho y de técnicas como la cromatografía, la electroforesis en gel, el marcado isotópico, el análisis por difracción de rayos X, el fraccionamiento celular, la ultracentrifugación y la citometría de flujo. A ello se adicionaron sucesivos perfeccionamientos en el poder resolutivo de microscopios ópticos, METs y MEBs y se agregaron otros complementarios y/o evolucionados como el confocal, el de iones de campo, el de sonda de barrido, el de efecto túnel, el de fuerza atómica, el virtual y el estereomicroscopio.

Tal conjunto de avances posibilitó que el estudio de la célula y el origen del organismo fueran proyectado desde su concepción clásica hasta una mucho más innovada.

Más allá del **neo-preformismo** de mediados del siglo XX basado en la preformación del fenotipo en el genotipo, el duradero enfrentamiento entre preformismo y epigenetismo ha quedado saldado a la fecha en favor de una renovada epigenética que reinterpreta conceptos conocidos y devela mecanismos de traducción de la información genética individual. Fincada primordialmente en reacciones químicas (metilaciones, acetilaciones, fosforilaciones e improntas) que modifican la actividad del ADN sin alterar su secuencia, patentiza que la herencia rebasa a los genes, conlleva un cambio en su expresión y revela la existencia de marcas intracelulares, extracelulares y ambientales también heredables.

Excediendo lo precedente, hoy es sostenido que los organismos se diferenciarían más por fuerzas biodinámicas que por exclusiva información quimio-genética ya que los genes, indudables preservadores de la individualidad del organismo, serían prerequisite necesario, pero no suficiente para la fenogénesis en la que un sustrato extragenético (citoplasma y membrana celular) cumpliría un rol nada menor actuando de distintas maneras en diferentes tiempos y lugares.⁷

Colofón

La reseña precedente, realizada por etapas y edades históricas, permite coleccionar cómo se abordó, cambió y se trató de explicar la formación, crecimiento, desarrollo y maduración de los seres vivientes, con especial hincapié en facetas médicas, a lo largo de centenares de años. En tal sentido, teniendo la disputa entre preformismo y epigenetismo como telón de fondo, permite apreciar la evolución de la Embriología

desde un inicio observacional y pre-disciplinar hasta estos días cuando aspectos morfo, cito, histo y quimiogénéticos (moleculares) se han integrado entre sí y con otros campos de la ciencia.

Tan prolongada y singular andadura, posibilita entender por qué esta disciplina no sólo ha devenido parte de otra más abarcadora: la Biología del Desarrollo sino que, además, puede ser vislumbrada a futuro como transdisciplinar.^{g,8}

Bibliografía

1. Needham J. *A history of embryology*. Cambridge University Press. Cambridge, 1959.
2. Vargas I. *Embryology teaching: an often-neglected part of medical curriculum*. Rev Arg Anat Clin 9:47-51, 2017.
3. Murillo-Gonzalez J. *Evolution of embryology: a synthesis of classical, experimental and molecular perspectives*. Clin Anat 14:158-163, 2001.
4. Ferrer Casero E. *Preformismo y epigénesis en la historia de la embriología*. MEDISAN 20: 2164-2174, 2016.
5. Ford B. *El nacimiento del microscopio*. Contactos 45:29-38, 2002.
6. Roe S. *Matter, life and generation*. Eighteenth-century embryology and the Haller-Wolff debate. Cambridge University Press. Cambridge, 1981.
7. Blechschmidt E. *Studies in Biodynamic Embryology*. Kiener-Verlag. München, 2020.
8. Roma SM, Pérez FA, D'Ottavio AE. *Embriología médica ¿Pasado disciplinar, presente interdisciplinar y futuro trans disciplinar? (Carta al Editor)* Actual Med 103: 48-48, 2018.

g Este planteo la entrelaza con disciplinas fundamentales y aplicadas con las que interactúa en el eje clínico-quirúrgico (Genética inclusive) a las que suman Ética, Bioética y Deontología. La transdisciplina atraviesa y excede a la interdisciplina por: (a) la eventual incorporación futura de otras disciplinas existentes (aún no incluidas) o potenciales (por hallarse en ciernes o por ser todavía ignotas); (b) la supresión de jerarquías entre ellas; (c) el mutuo enriquecimiento disciplinar-transdisciplinar, y (d) la mayor unificación posible lingüística y de marcos teóricos. De resultas de ello, habilita el abordaje de realidades complejas en distintos niveles, la compleción de vacíos informacionales, la construcción de nuevos conocimientos y teorías y para ciertos autores hasta un naciente *competition corpus*.

INSTRUCCIONES PARA AUTORES

La Revista Médica de Rosario publicará trabajos de medicina clínica y experimental, entendiéndose este término en sentido amplio. Los artículos a publicarse deberán ser originales e inéditos, aunque serán también aceptados aquellos que hubieran sido comunicados en sociedades científicas y congresos, o publicados en forma de resúmenes; además, se aceptarán, en versión castellana, artículos publicados originalmente en otro idioma. Los manuscritos serán leídos por árbitros que harán llegar su evaluación a la Dirección, para que ésta informe a los autores. La Dirección se reserva el derecho de introducir –con el conocimiento de los autores– cambios editoriales exigidos por las necesidades tipográficas, la compaginación, estas Instrucciones, etc. La Revista Médica de Rosario apoya las políticas para registro de ensayos clínicos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y del International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE), reconociendo la importancia de esas iniciativas para el registro y divulgación internacional de información sobre estudios clínicos, en acceso abierto. En consecuencia, solamente se aceptarán para publicación los artículos de investigaciones clínicas que hayan recibido un número de identificación en uno de los Registros de Ensayos Clínicos validados por los criterios establecidos por la OMS y el ICMJE, cuyas direcciones están disponibles en el sitio del ICMJE (www.icmje.org). El número de identificación se deberá registrar al final del resumen. Los manuscritos deberán ser escritos a doble espacio, y enviados por correo electrónico o entregados en formato electrónico perfectamente rotulado (no hace falta mandar una copia en papel). Estarán escritos en castellano. Las historias clínicas serán sintéticas. Las tablas deberán estar numeradas con números romanos, ser indispensables y poseer un título claramente explicativo de su contenido. Las citas aparecerán en el texto como números volados inmediatamente después de los signos de puntuación (coma, punto y coma, punto o dos puntos) o separadas por un espacio de la palabra precedente. Las figuras, comprendiendo ilustraciones de cualquier naturaleza (radiografías, registros, etc.), deberán estar en archivos jpg y numeradas correlativamente con números arábigos; además cada archivo debe agregar el apellido del primer autor (Ej: Fig 1 Pérez). Al final del texto manuscrito se colocarán las leyendas explicativas para cada figura. La información ofrecida en figuras no debería duplicarse en tablas. La bibliografía, presentada en hoja aparte, deberá limitarse a aquellos artículos directamente relacionados al trabajo mismo, evitándose las revisiones bibliográficas extensas, salvo cuando se trate de artículos de actualización o revisión. Las referencias serán numeradas por orden de aparición en el texto. Si los autores son 4 o menos, figurarán todos; si son 5 o más, figurarán los 3 primeros seguidos de “y col.”. Colocar el apellido y luego, sin coma ni puntos de separación, la(s) inicial(es); poner una coma entre cada autor. Los nombres de la publicación figurarán en forma abreviada según el Index Medicus; las abreviaturas de los nombres de las publicaciones no llevarán punto (ej.: *New Engl J Med* 245:367-70, 1978). Notar el orden requerido: volumen: páginas inicial-final, año. No deberán colocarse el mes de la publicación periódica ni el número, salvo cuando la numeración no sea corrida a lo largo de todo el volumen (ej.: *Rev Arg Osteol* 5(2):13-6, 1999). Los libros deberán figurar con su título, editor, ciudad y año de aparición. Cada trabajo deberá ir acompañado por un resumen de unas 200 palabras. Además, contendrá un Summary en inglés. Éste podrá ser algo más extenso y tener referencias a figuras y tablas, e incluirá, también en inglés, el título completo del trabajo. También se deberán suministrar palabras clave (key words) en castellano e inglés.

Si los autores lo desean, podrán remitir también la versión del trabajo en inglés, en formato pdf, para que esté disponible en la página de la RMR en Internet (accesible a través de www.cimero.org.ar). No habrá cargo por publicación. No se entregarán separatas a los autores; éstos podrán solicitarlas con un costo adicional. Se ruega enviar dirección postal y/o electrónica y número de teléfono particular del autor responsable para facilitar el intercambio con la Dirección de la Revista. La secretaria de Redacción funcionará en el Círculo Médico de Rosario, Santa Fe 1798 (esquina Italia). Correo electrónico: secretaria@circulomedicorosario.org

PROFESIONALES QUE COLABORARON EN LA EVALUACIÓN DE LOS TRABAJOS DEL PRESENTE VOLUMEN

Alonso, Eduardo
Bottari, Cristian
Bottasso, Oscar
Botti, Gustavo
Cardonnet, Irma Josefina
Cardonnet, Luis
Carroli, Guillermo
Chiarpenello, Javier
Dauría, Agustín
Demergasso, Fransisco
Dominguez, Edgardo
Durán, Ariel
Estañol, Roberto
Falleroni, Leandro
Fernandez, Germán
Figueroa Casas, Juan Carlos
Fumagallo, Eduardo
Judchak, Isaac
Lazarini, Guillermo
Levit, Graciela
Lodigiani, Mariano
Lorente, Carlos
Martín, Daniel
Muniagurria, Alberto
Parodi, Roberto
Pendino, Rogelio
Rivas, Juan Carlos
Sánchez, Ariel
Siegrist, Carlos
Spagnoli, Karina
Urteaga, Aranza
Villagi, Javier
Vitolo, Valeria
Weiss, Pablo

40 años al servicio de tu salud



Dr. Carlos E. Rossi *Médico Director*
Dr. Jorge A. Ferraro
Dr. Marcelo E. Muñoz
Dr. Marcelo J. Gensini
Dr. Alexis G. Jamir
Dr. Guillermo M. Pardo
Dr. Roberto H. Silva
Dr. Enrique H. Llop
Dr. Guillermo R. Cowell
Dr. Carlos F. Novoa
Dr. Carlos E. Sessaregri
Dra. Jorgelina Inepat
Dra. María Soledad Muñoz
Dra. Betina F. Parré
Dra. Carolina Espinosa
Dr. Juan Carlos Galano
Dr. Alberto M. Juvá
Dr. Diego A. Lubetti
Dr. Claudio A. Albiac
Dr. Omar P. Cardillo
Dra. María Graciela Casillo
Dra. Lucrécia Rossi
Dra. María Laura Álvarez
Dra. María Inés Piro



Resonancia
Magnética
Superconductiva



Medicina
Nuclear
Spect



Resonancia
Magnética
Abierta



Mamografía



Tomografía
Computada
Multislice



Spect
Cardiológico



Radiología



Punción
Estereotáxica

Tecoma 1040 | Rosarito | Tel.: (0341) 530 0270 | clinica@cgr.com.ar | www.cgr.com.ar

Somos especialistas en Imágenes Médicas

Por eso nos dedicamos a la salud, porque pensamos en la vida de las personas.



CGR
Imágenes Médicas
Cámara Gamma Rosario



SEGUIMOS CRECIENDO

En **Grupo Oroño** acompañamos al crecimiento de nuestra comunidad, ampliando en forma constante nuestra infraestructura de servicios y sumando año tras año, nuevas especialidades médicas y nuevos espacios de atención. Al igual que vos, vivimos creciendo y evolucionando. Para que vos y tu familia vivan una vida más sana y más plena.



GO Centro Médico E | Córdoba 2249, Rosario



GO Centro Médico | Alto Rosario Shopping

📍 Bv. Oroño 792, 2000, Rosario
☎ (0341) 5252200
🌐 www.grupooroño.com.ar


GRUPO OROÑO
Prestadores de Salud