



INVESTIGACIÓN

EN  
**SALUD**

UNA PUBLICACIÓN DEL MINISTERIO  
DE SALUD PÚBLICA DE TUCUMÁN

▼ pág. 16

## ¿QUÉ PASA CON EL DENGUE?

*Una opinión socio-ambiental.*

▼ pág. 21

## SÍNDROME METABÓLICO Y OBESIDAD

*Marcadores inflamatorios y espesor  
medio-intimal en jóvenes obesos.*

▼ pág. 27

## RCIU: RETARDO DE CRECIMIENTO INTRAUTERINO

*Evaluación hemodinámica y función  
endotelial en niños con RCIU.*

▼ pág. 32

## VITAMINA D y ENDOTELIO

*Funciones protectoras y prevención  
del daño cardiovascular*



## Review DENGUE

De lo básico a lo clínico y su  
impacto en la salud pública.



# GOBIERNO DE TUCUMÁN

## **Gobernador de la Provincia de Tucumán**

*Dr. Juan Luis Manzur*

## **Vicegobernador**

*Cr. Osvaldo Jaldo*

## **Ministra de Salud Pública**

*Dra. Rossana Chahla*

## **Secretario Ejecutivo Médico**

*Dr. Luis Medina Ruiz*

## **Secretario Ejecutivo Administrativo Contable**

*Cr. José Gandur*

## **Subsecretaria de Estado**

*Dr. Alfredo Bunader*

*Dra. Lucía Mabel Cebe*

*Dr. Gustavo Viglocco*

## **Dirección de Investigación en Salud**

*Directora: Dra. María de los Ángeles Peral*

*Mgtr. Margarita Abraham*

*Mgtr. Guillermo Barrenechea*

*Lic. Eugenia Silvana Ortega*

*Ing. Nancy Amicone*

## STAFF EDITORIAL

### Editor Propietario

Ministerio de Salud Pública  
- Gobierno de Tucumán

### Ministra de Salud

Prof. Dra. Rossana Chahla

### Directora General

Prof. Dra. Rossana Chahla

### Directora Científica

Prof. Dra. María de los Ángeles Peral

### Comité Editorial

Mgtr. Margarita Abraham  
Lic. Eugenia Silvana Ortega  
Mgtr. Guillermo Barrenechea  
Mgtr. Romina Cuezco  
Mgtr. Silvana Torres  
Prof. Bioq. Patricia Vargas  
Lic. María Elisa Bruno  
Mgtr. Elena Sarrouf  
Ing. Luis Rocha  
Esp. Lic. Marcelo Arrieta  
Lic. Mariel González Linares

### Coordinación Editorial

Dra. María de los Ángeles Peral  
Ing. Nancy Amicone

### Comité Científico

Prof. Dra. Cristina Bazán de Casella  
Prof. Dr. Gustavo Vigliocco  
Prof. Dra. Liliana Fracchia  
Méd. Esp. Bartolomé Llobeta  
Prof. Dr. Eduardo Cohen Imach  
Méd. Esp. Héctor H. Altieri  
Mgtr. Selva Luna  
Prof. Dr. Federico Pelli Noble  
Méd. Mgtr. Rogelio Calli Flores  
Mgtr. Eliana Rodríguez  
Prof. Bioq. Mónica Tua  
Méd. Esp. Pedro Rotger  
Méd. Esp. Fabián Roberto Solórzano  
Prof. Méd. Walter Sigler  
Dr. Rodrigo Marañón  
Lic. Laura Perelmuter

### Comunicación, Diseño y Diagramación

Dr. Marcelo Busamra  
División Educación Sanitaria (PRIS)

# SUMARIO

Editorial .....4

## Artículo de revisión

DENGUE: De lo básico a lo clínico y su impacto en la salud pública. ....5

## Artículos originales

1- ¿Qué pasa con el Dengue?: Una opinión socio-ambiental para el aglomerado Gran San Miguel de Tucumán. ....15

2- Evaluación de Marcadores Inflamatorios, Síndrome Metabólico y Medición de Intima-carotídea en Pacientes Obesos Infante Juveniles. ....20

3- Marcadores Hemodinámicos, Bioquímicos y Función Endotelial para Riesgo Metabólico en Niños con antecedentes de Retardo de Crecimiento Intrauterino. ....26

4- Vitamina D y Endotelio. Funciones protectoras y prevención del daño cardiovascular. ....32

## Resúmenes de las II Jornadas Científicas 2019, 17 de diciembre 2019. Hospital Centro de Salud Zenón J. Santillán

1- Correlación entre Clasificación Ecográfica y Citológica con Histopatología en Pacientes con Nódulos Tiroideos. 2014/19. ....39

2- Osteodistrofia Hereditaria de Albright. ....41

Instrucciones para Autores .....42

## EDITORIAL

**E**n este número especial importancia a un tema candente: el Dengue, la epidemia detrás de la pandemia. Las primeras epidemias de dengue reportados ocurrieron en 1779-1780 en Asia, África y América, la aparición casi simultánea de brotes en tres continentes indica que este virus y su mosquito vector han tenido una distribución en todo el mundo en los trópicos durante más de 200 años. Desde 1997, el dengue es considerado como una enfermedad re-emergente ya que es la virosis transmitida por mosquitos más importante que afecta a los seres humanos, su distribución es mundial y se estima que 2,5 millones de personas viven en zonas de riesgo de transmisión epidémica, en ellas todo el norte de Argentina. En Tucumán antes de la situación del 2020 se observaron claramente tres brotes en 2004, 2009 y en 2016, con una tendencia claramente ascendente tanto en su tasa de incidencia, como en la distribución de serotipos. Sin embargo, las cifras actuales para Tucumán han sobrepasado exponencialmente las de epidemias anteriores. Aportar datos claros apoyados en bibliografía científica sobre aspectos básicos de ciclos de vida del vector, del periodo de incubación y los aspectos clínicos y epidemiológicos, nos aportaría una mejor visualización de la enfermedad y su contexto. Es así que nuestra revista se hace eco de este, uno de los problemas prioritarios de salud de nuestra comunidad y aporta a la difusión del conocimiento sobre la misma.

En relación a las enfermedades crónicas no transmisibles se sabe que la incidencia de obesidad se triplicó en los últimos 30 años. Esta se acompaña de otros factores de riesgo cardiometabólicos, como dislipemia, hipertensión arterial y disglucemias cuya asociación integraría una entidad característica conocida como síndrome metabólico (SM). La prevalencia de SM en adolescentes obesos es del 28,7%. El daño de órgano blanco que produce la obesidad y el SM van apareciendo cada vez a edades más jóvenes. El primer artículo en este tema es sobre el impacto del SM en pacientes infanto juveniles con obesidad y relación con Marcadores Inflamatorios, agregándose a esto un nuevo estimador de riesgo cardiovascular como lo es la Medición del espesor medio-intimal carotídea. El otro artículo sobre Marcadores tempranos hemodinámicos y bioquímicos para riesgo metabólico en niños con antecedentes de retardo de crecimiento intrauterino (RCIU) apoya la hipótesis de que este antecedente (evidenciado en el niño por el bajo peso al nacer) se asocia a riesgo cardiovascular y metabólico futuro. En este trabajo se evalúa por primera vez en forma integrada estos marcadores tempranos, hemodinámicos y bioquímicos, en una población de niños con RCIU. Se ha encontrado que la función endotelial y su relación con alteraciones metabólicas en el niño con antecedente de RCIU serían marcadores tempranos de riesgo cardiovascular. Estos artículos aportan el uso y estudio de estos marcadores como factores de riesgo tempranos y su medición contribuiría a implementar estrategias para prevenir el riesgo cardiovascular y metabólico desde la infancia.

**Prof. Dra. M. de los Ángeles Peral**

Directora

Dirección de Investigación en Salud

**Prof. Dra. Rossana Chahla**

Ministra

Ministerio de Salud de Tucumán

## DENGUE: DESDE LO BÁSICO A LO CLÍNICO Y SU IMPACTO EN SALUD PÚBLICA

### DENGUE: FROM THE BASIC TO THE CLINICAL AND ITS IMPACT ON PUBLIC HEALTH

Autores: Ortega, E.S.<sup>1</sup>; Chahla, R.<sup>2</sup>; Peral, M.<sup>1,3</sup>

Instituciones: <sup>1</sup> Dirección de Investigación en Salud – Ministerio de Salud de Tucumán, <sup>2</sup> Ministerio de Salud Pública Tucumán SIPROSA, <sup>3</sup> Cátedra de Fisiología de la Facultad de Medicina, INSIBIO, CONICET, UNT.

Mail: eugesortega@gmail.com

#### RESUMEN.

El dengue es una enfermedad viral, transmitida por mosquitos del género *Aedes*, principalmente por *Aedes (Stegomyia) aegypti* Linnaeus, que constituye hoy la arbovirosis más importante a nivel mundial. Este trabajo encara una revisión integral desde el Ciclo de vida del *Aedes*, donde se señalan como en cada una de las etapas la especie ha superado adaptaciones a condiciones o factores externos desfavorables como temperatura, humedad, tipo de alimentación. Uno de ellos es el fenómeno de Diapausa de los huevos que permite asegurar la mayor supervivencia de los mosquitos. A esto se suman, nuevos hallazgos de que *Ae. aegypti* puede completar su ciclo de vida a temperaturas inferiores a las registradas anteriormente, lo que les permitiría seguir extendiendo su rango de distribución a zonas más frías. En cuanto al virus, las etapas de incubación de los serotipos virales tanto extrínsecas como intrínsecas están bien definidos creándose en la primera los antígenos virales para su transmisión, sin embargo, las etapas de la respuesta inmune no están muy claras. En el individuo receptor a un primer serotipo supone una etapa de inmunidad adaptativa al serotipo específico, pero habría una etapa de sensibilización cruzada en individuos con anticuerpos si son expuestos a un serotipo diferente. Este punto es crucial tanto en duración de la enfermedad recurrente como su implicancia en el daño de órgano luego de una segunda infección. Otro aspecto que tratamos son las diversas formas de expresión clínica: desde el síndrome febril agudo inespecífico (SFAI) que debe asociarse a dos o más signos como cefalea, gran malestar general, dolores osteomioarticulares, diarreas o algún tipo de sangrado hasta formas graves que presenta choque hipovolémico con grandes hemorragias en aparato digestivo y otras localizaciones. También el dengue es capaz de expresarse mediante las llamadas formas "atípicas" que son relativamente infrecuentes y resultan afectando particularmente a un órgano o sistema: encefalopatía, miocardiopatía o hepatopatía por dengue, entre otras. Desde lo epidemiológico destacamos que el Sistema Nacional de Vigilancia de la Salud clasificó al Dengue en 2020 como EVENTO PRIORIZADO. La epidemia en todo el norte y centro del país ha superado en amplio margen en 2020 a la de años anteriores tanto en número como en circulación de serotipos virales y se constituye, junto a la pandemia del COVID-19, en un desafío de magnitud muy importante que debe contener todo nuestro sistema sanitario.

#### SUMMARY.

Dengue is a viral disease, transmitted by mosquitoes of the *Aedes* genus, mainly by *Aedes (Stegomyia) aegypti* Linnaeus, which today constitutes the most important arbovirosis worldwide. This work faces a comprehensive review from the *Aedes* development cycle, where they are indicated how in each of the stages the species has overcome adaptations to unfavorable external conditions or factors such as temperature, humidity, type of feeding. One of them is the phenomenon of Diapause of the eggs that ensures the bigger survival of mosquitoes. Added to this are new findings that *Ae. aegypti* can complete its life cycle at temperatures lower than previously registered, which would allow them to continue extending their distribution range to colder areas. Regarding the virus, the incubation stages of both extrinsic and intrinsic viral serotypes are well defined, creating viral antigens for transmission in the former, however, the immune response stages are not very clear. In the individual receiving a first serotype they represent a stage of adaptive immunity to the specific serotype, but there would be a stage of cross-sensitization in individuals with antibodies if they are exposed to a different serotype. This point is crucial both in duration of recurrent disease and its implication in organ damage after a second explosion. Another aspect that we deal with is the different forms of clinical expression: from nonspecific acute febrile syndrome (SFAI) that must be associated with two or more signs such as headache, great general discomfort, osteomyoarticular pain, diarrhea or some type of bleeding to severe forms that it presents hypovolemic shock with large hemorrhages in the digestive system and other locations. Dengue is also capable of expressing itself through so-called "atypical" forms, which are relatively rare and particularly affect an organ or system: encephalopathy, cardiomyopathy or liver disease due to dengue, among others. From the epidemiological point of view, we highlight that, in the National Health Surveillance System, Dengue is in 2020 classified as PRIORITIZED EVENTS. The epidemic in all of the north and center of the Nation has greatly surpassed in 2020 that of previous years, both in number and circulation of viral serotypes and constitutes, together with the COVID-19 pandemic, a challenge of great importance that it must contain our entire healthcare system.

**PALABRAS CLAVE:** Dengue; *Aedes aegypti*; Salud Pública

**KEY WORDS:** Dengue; *Aedes aegypti*; public health

#### INTRODUCCIÓN

El dengue es un problema creciente para la salud pública en las áreas tropicales y subtropicales del mundo, en la actualidad es la enfermedad viral transmitida por mosquitos más importante que afecta a los seres humanos<sup>1</sup>. El vector primario de dicha enfermedad es el mosquito *Aedes (Stegomyia) aegypti* Linnaeus, también vector de otras enfermedades como Zika, Chikungunya y Fiebre Amarilla. Otro vector relacionado a la transmisión de la enfermedad en otros continentes es *Aedes albopictus*, este es un vector potencial en las Américas<sup>2</sup>.

*Aedes aegypti* L., (*Diptera: Culicidae*), es una especie de mosquito originario de Etiopía (África), que se encuentra ampliamente distribuido en regiones tropicales y subtropicales de todo el mundo<sup>3</sup>. Es altamente susceptible a temperaturas extremas y climas cálidos secos. Los adultos disminuyen su actividad por debajo de 12-14°C<sup>2</sup>.

Se encuentra adaptado al comportamiento y al ambiente urbano<sup>4</sup> ya que se reproduce principalmente en recipientes artificiales situados tan-

to dentro como fuera de las casas (macetas, neumáticos, baldes y cualquier recipiente que retenga agua para un adecuado desarrollo acuático larvario). A diferencia de otros mosquitos, este se alimenta durante el día; los períodos en que se intensifican las picaduras son el principio de la mañana y el atardecer, antes que oscurezca, sin embargo pueden prolongar su actividad durante la noche si se mantiene una fuente de luz<sup>2, 5, 6</sup>.

*Ae. aegypti* es un insecto que pasa por los estados de huevo, larva, pupa y adulto, con un rango de vuelo limitado<sup>7</sup> y un ciclo de vida muy modulado por variables climáticas, ecológicas y otras generadas por el hombre<sup>8, 9</sup>. Factores como temperaturas elevadas y precipitaciones frecuentes son determinantes, ya que influyen en el comportamiento del mosquito, mejorando la actividad, la proliferación y la supervivencia del vector<sup>10</sup>. Así, los períodos reproductivos varían en función de la temperatura y la estación del año, el aumento de la temperatura acorta los ciclos de desarrollo del mosquito y los períodos de mayor actividad se estiman entre primavera, verano y otoño<sup>2</sup>.

El desarrollo de *Ae. aegypti* así como la oviposición pueden ser influenciado por el tipo y la calidad del agua. Este vector se reproduce en reservorios de agua limpia, aunque puede adaptarse a las nuevas situaciones impuestas por el hombre<sup>11</sup>. Se ha demostrado que la salinidad del agua y las bacterias, como los coliformes fecales, son factores que afectan la oviposición de este insecto, disminuyendo o aumentando respectivamente<sup>12</sup>.

### Ciclo de vida

Se extiende desde el estado de huevo hasta la emergencia del adulto, abarcando de 7 a 14 días (Figura 1).

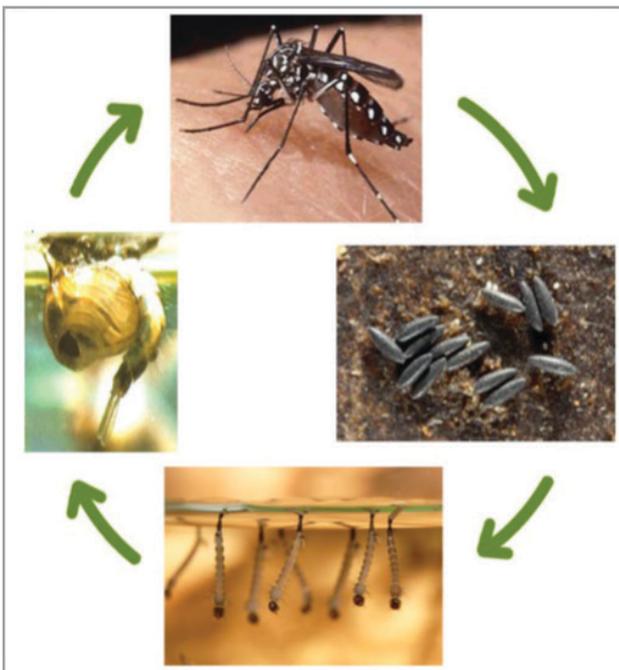


Figura 1. Ciclo de vida de *Aedes aegypti*. Fuente: CEIP<sup>2</sup>

El número de días va a depender de factores externos como temperatura, humedad, tipo de alimentación en el estado larval, entre otros<sup>13</sup>; siendo la temperatura uno de los factores que más influye en el crecimiento y desarrollo<sup>14</sup>.

Los **huevos** de *Aedes* son depositados individualmente por encima del nivel de agua de las paredes del recipiente. En el momento de la postura los huevos son de color blanco, tomando rápidamente color negro brillante. El desarrollo embrionario del huevo se completa en 48 horas en un ambiente cálido y húmedo; con temperaturas más bajas esta etapa puede extenderse hasta 5 días<sup>15</sup>.

Es importante tener en cuenta que los huevos resisten largos períodos de desecación, hasta por un año, lo que es uno de los principales obstáculos para su control, ya que pueden transportarse grandes distancias en recipientes secos. Algunos hacen eclosión en los primeros 15 minutos de contacto con el agua y otros necesitan ser humedecidos varias veces<sup>16, 17</sup>.

Las **larvas** son acuáticas, prefiriendo depósitos de agua poco profunda. Las larvas de *Aedes* se mantienen en posición vertical en relación a la superficie del agua y nadan con movimiento serpentino<sup>16</sup>. Son sensibles a los cambios bruscos de intensidad de luz, descienden rápidamente al fondo.

Presenta cuatro estadios larvales, el 4º puede prolongarse varios meses ante condiciones adversas<sup>2</sup>. Se alimentan de organismos unicelulares ubicados en las paredes y el fondo de los recipientes, y ante la falta de alimento pueden comerse entre sí, durando este estado entre 4 y 10 días en condiciones favorables de temperatura, 25-29 °C<sup>18</sup>. El tiempo en estado de larva, varía en función del alimento y la temperatura, encontrándose que las larvas criadas en aguas residuales no tratadas a 25.7°C necesitaron 6.3 días; agua de lluvia a 25°C, 9.5 días y en agua no clorada a 25.8°C, 9.7 días<sup>19</sup>. El tiempo que permanece cada individuo en este estado depende en gran medida de la disponibilidad de alimento, temperatura y de la densidad larvaria del criadero<sup>13</sup>.

La **pupa** también es acuática, es un estado intermedio en el cual el mosquito no se alimenta. Se mantienen flotando en la superficie del agua, lo que facilita la emergencia del adulto. Este estado dura de 2 a 4 días<sup>16</sup>. El **adulto** de *Ae. aegypti* tiene un dorso con bandas de color plateado o amarillo blanquecino sobre fondo oscuro y un dibujo característico en forma de lira en el dorso del tórax. Las patas están bandeadas y el último artejo de las patas posteriores es blanco. El abdomen de la hembra tiende a ser puntiagudo<sup>2</sup>.

Las hembras son las que se alimentan de sangre, ya que necesitan para la formación y maduración de los huevos una proteína (albúmina) que la obtienen de ésta. Cada hembra deposita relativamente pocos huevos (entre 50 y 150) durante una oviposición (puede haber 2 o más posturas). Los sitios de oviposición son principalmente artificiales: urbanos (en baldíos, cementerios, desarmaderos, basurales) o domésticos (neumáticos, floreros, botellas, bebederos de animales, latas abiertas o contenedores de cualquier tipo, depósito de agua de bebida, cisternas, vasijas, tinajas, todo tipo de recipientes en desuso, aun pequeños). En determinadas condiciones de presión sobre la población de mosquitos,

se los ha encontrado colocando sus huevos en sitios naturales: axilas de plantas como las bromeliáceas y bananeros, huecos de árboles, de cañas (bambú, por ejemplo)<sup>20</sup>.

Los machos, no disponen de aparato succionador de sangre, se alimentan de carbohidratos provenientes del néctar de las flores y de la savia de las plantas.

Cuando los mosquitos no están en actividad estos se encuentran en reposo en sitios oscuros, preferentemente en el interior de viviendas (paredes, techos, cortinas y debajo de muebles)<sup>20</sup>.

La longevidad promedio de hembras es de 40 días, a diferencia de los machos que es de 29 días. La hembra tiene una longevidad mayor que el macho y esto se debe al tipo de alimentación. Si bien es cierto los machos y hembras suelen alimentarse del néctar de las plantas, en el caso de las hembras también son hematófagas, por lo que reciben mayor cantidad de nutrientes que los machos favoreciendo directamente en su longevidad<sup>21, 22</sup>. La hembra al alimentarse de sangre humana ingiere el aminoácido isoleucina, el cual en concentraciones altas junto con los azúcares obtenidos de las plantas, permiten la síntesis y la acumulación de energía, por lo que aumenta la supervivencia específica por edad, el rendimiento reproductivo, y por ende la longevidad<sup>23</sup>.

Reciente estudios mostraron que *Aedes* puede completar su desarrollo a temperaturas de 12 °C, algo que no había sido registrado en ninguna otra parte del mundo. Si bien la eclosión de los huevos disminuyó, esta nunca se detuvo, mientras que las larvas completaron su desarrollo hasta el estado de adulto en un 30%<sup>24</sup>.

Las hembras de *Ae. aegypti* desarrollaron una estrategia que no permite que los huevos eclosionen en momentos inoportunos, y de esta manera evitan que las larvas mueran al cabo de unas horas cuando las condiciones no son las óptimas para su desarrollo. Esta estrategia se conoce como diapausa, este mecanismo permite que los huevos eclosionen en primavera y tengan una mayor supervivencia de los mosquitos<sup>25</sup>.

## Arbovirus

El término arbovirus (ARV) hace referencia a una serie de virus que son transmitidos por vectores artrópodos; su nombre proviene del inglés "Arthropod-Borne Viruses". En este caso los agentes transmisores son insectos que contagian el virus al picar a una persona o animal, permitiendo luego que el virus se introduzca en el sistema circulatorio del individuo infectado.

Los arbovirus difieren de otros virus en que necesitan replicarse en un hospedero vertebrado y un invertebrado (artrópodo)<sup>2</sup>.

En la actualidad, la arbovirosis de mayor importancia mundial es la causada por el Virus Dengue.

El virus del dengue (DENV, por sus siglas en inglés Dengue Virus) pertenece a la Familia Flaviviridae, Género Flavivirus. Es un grupo de cuatro virus estrechamente relacionados, pero antigénicamente distintos y de-

notados como serotipos: DENV-1, DENV-2, DENV-3 y DENV-4<sup>26</sup>. El DENV consiste en una molécula de RNA, de simple cadena, polaridad positiva de aproximadamente 11 kb, que codifica para tres proteínas estructurales (C, prM/M, E) y siete proteínas no estructurales (NS)<sup>26, 27</sup>.

El dengue es una enfermedad autolimitada. Pasado el período sintomático, el paciente se cura y el virus desaparece del organismo, adquiriendo inmunidad de por vida contra el serotipo en particular: el individuo queda inmune a contraer nuevamente ese serotipo de virus.

La inmunidad es serotipo-específica (DENV-1, DENV-2, DENV-3 y DENV-4) por lo que la infección con un serotipo determinado confiere inmunidad permanente contra el mismo (inmunidad homóloga), y sólo por unos meses contra el resto de los serotipos (inmunidad heteróloga). Aunque, en teoría, una persona podría padecer dengue hasta cuatro veces a lo largo de su vida (una por cada serotipo), hasta el momento solo se han comprobado hasta tres infecciones en un mismo individuo. Cualquier serotipo puede producir formas graves de la enfermedad, aunque los serotipos 2 y 3 han sido asociados a la mayor cantidad de casos graves y fallecidos. El dengue es un problema que ha crecido exponencialmente no solo en latinoamérica sino a nivel mundial, debido a varios factores: el cambio climático, el aumento de la población mundial en áreas urbanas de ocurrencia rápida y desorganizada, la insuficiente provisión de agua potable que obliga a su almacenamiento en recipientes caseros habitualmente descubiertos, la inadecuada recolección de residuos y la gran producción de recipientes descartables que sirven como criaderos de mosquitos al igual que los neumáticos desechados. A esto se suman el aumento de viajes y migraciones, fallas en el control de los vectores y la falta de una vacuna eficaz para prevenir la enfermedad. Sin embargo, la inmunidad cruzada a los otros serotipos es parcial y temporal. Las infecciones posteriores causadas por los otros serotipos aumentan el riesgo de padecer dengue grave (conocido anteriormente como dengue hemorrágico). Los factores de riesgo para el dengue grave son: la cepa del virus, anticuerpo anti dengue preexistente (infección previa; anticuerpos maternos en los menores de 1 año), genética del huésped y edad.

## Transmisión del virus

La transmisión del virus a los seres humanos es indirecta, se produce por la picadura de mosquitos hembras infectadas. Esto se cumple en tres etapas sucesivas: (1) la infección del vector, (2) la replicación y diseminación del virus en el organismo del mismo, y (3) la transmisión al ser humano.

(1) La **infección** del vector a partir de un hospedero virémico. Las personas infectadas son los portadores y multiplicadores principales del virus, y los mosquitos se infectan al picarlas. Tras la aparición de los primeros síntomas, las personas infectadas con el virus pueden transmitirlo (durante 4 a 5 días; 12 como máximo, período de viremia) a los mosquitos *Ae. aegypti*.

(2) La **replicación** y diseminación del virus en el organismo del mosquito. La replicación se produce en el intestino medio del mosquito y luego se disemina a través de la hemolinfa a los órganos blanco secun-

darios, hasta llegar a las glándulas salivales. Desde allí el virus es liberado en la saliva durante la picadura a un nuevo hospedero.

(3) La **transmisión** mediante una nueva picadura del mosquito infectante a un nuevo hospedero o persona susceptible.

El periodo que transcurre desde la infección de mosquito al ingerir sangre de una persona infectada hasta que lo transmite a un nuevo hospedero se conoce como periodo de incubación extrínseco, y dura entre 8 y 12 días. El mosquito infectado puede transmitir el agente patógeno durante toda su vida <sup>2, 20, 28</sup> (Figura 2).

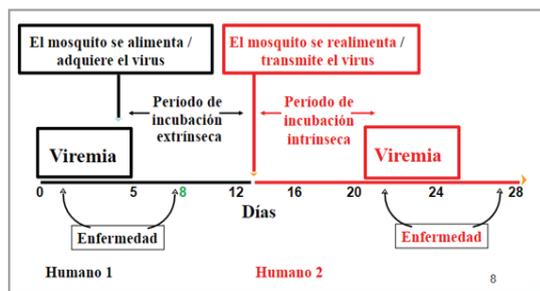


Figura 2. Transmisión del virus del dengue por *Aedes aegypti*. Fuente: OPS/OMS/CDC

El *Ae. aegypti* introduce el virus dengue en nuestro organismo por la vía subcutánea. Las células de Langerhans son las primeras células infectadas transportándolos a los ganglios linfáticos regionales para la presentación de antígeno a los linfocitos T y B (respuesta inmune adaptativa), mientras que en sangre periférica se disemina principalmente en los monocitos, pero también puede invadir otras células del organismo como: hepatocitos, neumocitos tipo II, fibras cardíacas, células dendríticas, células endoteliales y plaquetas <sup>26, 29</sup>.

La infección provee inmunidad duradera al serotipo específico y temporal a los otros tres serotipos. Una segunda infección por un serotipo diferente del primero, puede dar lugar a un curso más grave de la enfermedad <sup>30</sup>.

Se debe sospechar dengue en todo caso de síndrome febril, que concuerde con los siguientes criterios de diagnóstico presuntivo (Figura 3).

**Diagnóstico Presuntivo:**

Persona de cualquier edad y sexo que presenta Fiebre, de menos de 7 días de duración, y no presente afección de las vías aéreas superiores ni otra etiología definida.

**Dos o más de los siguientes signos:**

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cefalea y/o dolor retroocular</li> <li>• Malestar general, mioartralgias,</li> <li>• Anorexia y náuseas,</li> <li>• Diarrea, vómitos</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Erupciones cutáneas,</li> <li>• Petequias o prueba de torniquete positiva</li> <li>• Leucopenia, trombocitopenia</li> </ul>
--	--

Figura 3. Criterios para el diagnóstico presuntivo de dengue. Fuente: Dengue. Guía para el Equipo de Salud N°2 (2da edición). Dirección de Epidemiología-Ministerio de Salud de la Nación <sup>31</sup>.

### Manifestaciones clínicas

La infección por dengue puede ser clínicamente inaparente o puede causar una enfermedad de variada intensidad. Luego de un período de incubación que puede ser de 5 a 7 días, (se han observado casos con un período de incubación de 3 hasta 14 días), podrán aparecer las manifestaciones clínicas, aunque una alta proporción de las personas infectadas cursarán de manera asintomática.

Las infecciones sintomáticas pueden variar desde formas leves de la enfermedad, que solo se manifiestan con un cuadro febril agudo, de duración limitada (2 a 7 días) a otros cuya fiebre se asocia a intenso malestar general, cefalea, dolor retro ocular, dolor muscular y dolores articulares. En no más del 50% de los casos estos síntomas pueden acompañarse de un exantema en la mayoría de los casos pruriginoso, no patognomónico.

Algunos casos de dengue pueden evolucionar a formas graves (dengue grave) en las que hay manifestaciones hemorrágicas, pérdida de plasma debida al aumento de la permeabilidad vascular, (lo que ocasiona un incremento del hematocrito) y presencia de colecciones líquidas en cavidades serosas (derrame pleural, ascitis y derrame pericárdico), lo que puede llevar a un cuadro de shock. Los casos de dengue grave son más frecuentes en personas que ya padecieron dengue por un serotipo (infección primaria) y se infectan nuevamente (infección secundaria) con un serotipo diferente al que le ocasionó el primer cuadro.

Este fenómeno puede ocurrir hasta muchos años después de ocurrida la infección primaria, pero no implica necesariamente que toda infección secundaria conduzca a dengue grave. No obstante, también la infección primaria puede asociarse a dengue grave, en relación a virulencia de la cepa o a otros factores del hospedero.

Finalmente, existen otras formas clínicas de dengue menos frecuentes, que se caracterizan por afectar especialmente un órgano o sistema: encefalitis, miocarditis, hepatopatía, y renal con insuficiencia renal aguda.

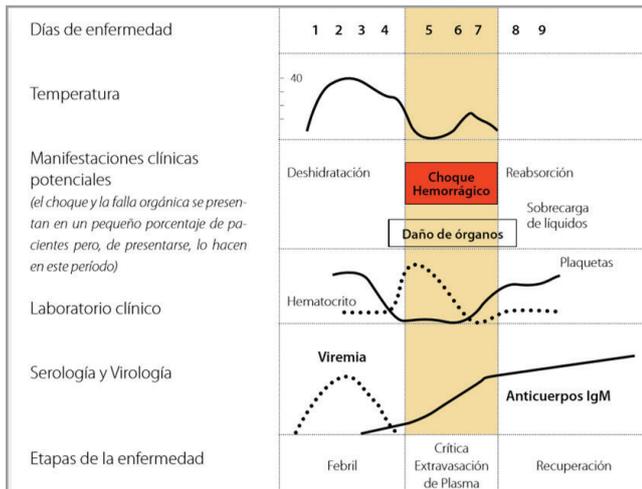
El dengue es una enfermedad sistémica y muy dinámica, en la que en pocas horas un paciente puede pasar de un cuadro leve a un cuadro grave.

Al inicio de la fiebre, no es posible predecir si el paciente tendrá síntomas y signos leves todo el tiempo, o si evolucionará a una forma grave de la enfermedad.

Por lo tanto, el equipo de salud debe realizar un seguimiento estricto del paciente, y éste junto a su grupo familiar deben estar atentos a los signos de alarma, controlando a todo paciente con dengue hasta al menos 48 horas de finalizada la etapa febril.

Las manifestaciones clínicas del dengue pueden dividirse en tres etapas (Figura4):

- Etapa febril
- Etapa crítica
- Etapa de recuperación



**Figura 4.** Etapas de evolución del Dengue. Fuente: *Dengue. Guía para el Equipo de Salud N°2 (2da edición)*. Dirección de Epidemiología-Ministerio de Salud de la Nación <sup>31</sup>.

### Etapa febril

De duración variable (3 a 6 días en niños y 4 a 7 días en adultos), se asocia a la viremia, durante la cual existe una alta posibilidad de transmisión de la enfermedad si la persona es picada por un mosquito vector. En esta etapa el paciente puede tener además de fiebre, dolor muscular y articular, cefalea, astenia, exantema, prurito, y síntomas digestivos tales como: discreto dolor abdominal y, a veces, diarrea. Es frecuente la presencia de leucopenia con linfocitosis relativa, trombocitopenia e incremento de las transaminasas. Algunos pacientes pueden desarrollar manifestaciones hemorrágicas leves tales como epistaxis, gingivorragias, petequias, púrpuras o equimosis, sin que correspondan a un cuadro de dengue grave. También en algunos pacientes puede detectarse extravasación plasmática, sin que la misma tenga significado hemodinámico. Estos casos no deben ser considerados como dengue grave. Los sangrados ginecológicos, tanto la menorragia como la metrorragia, pueden ser de intensidad variable.

### Etapa crítica

Período durante el cual se produce la caída de la fiebre y hasta 48 horas después, es el momento en el que, con mayor frecuencia, los enfermos pueden presentar complicaciones; ya que la extravasación de plasma se hace más intensa y es capaz de conducir al shock por dengue. Durante o después del shock es el momento cuando se producen con mayor frecuencia las grandes hemorragias (hematemesis, melena y otras). Prevenir el shock es prevenir las grandes hemorragias. Algunos pacientes pueden requerir internación para una mejor observación o para un tratamiento de reposición de líquidos o de sangre. Estas pacientes NO serán consideradas como casos de dengue grave. Para esta clasificación se requieren otros parámetros.

### Etapa de recuperación

Generalmente se hace evidente la mejoría del paciente aunque, en ocasiones, puede presentarse alguna infección bacteriana agregada. En esta etapa es importante vigilar a aquellos pacientes que tengan insufi-

ciencia renal crónica, insuficiencia cardíaca, pacientes ancianos.

También puede aparecer durante esta etapa un exantema tardío entre el 6° y 9° día que afecta, con frecuencia, las palmas de las manos y las plantas de los pies, asociado a un intenso prurito.

### Clasificación de los casos de dengue

Los casos sospechosos de dengue deben ser evaluados para identificar la presencia o no de signos de alarma, ya que esto definirá una primera clasificación. Los signos de alarma que deben evaluarse en toda persona sospechosa de dengue son (Figura 5).

SIGNOS DE ALARMA	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dolor abdominal intenso y continuo,</li> <li>• Vómitos persistentes</li> <li>• Derrame seroso (en peritoneo, pleura o pericardio) detectado por clínica, por laboratorio (hipoalbuminemia) o por imágenes (ecografía de abdomen o Rx de tórax),</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sangrado de mucosas</li> <li>• Somnolencia o irritabilidad,</li> <li>• Hepatomegalia (&gt; 2 cm),</li> <li>• Laboratorio: incremento brusco del hematocrito concomitante con rápida disminución del recuento de plaquetas.</li> </ul>

**Figura 5.** Signos de alarma. Fuente: *Dengue. Guía para el Equipo de Salud N°2 (2da edición)*. Dirección de Epidemiología-Ministerio de Salud de la Nación <sup>31</sup>.

Los casos sospechosos de dengue podrán clasificarse en Dengue con o sin signos de alarma según la presencia de estos signos.

Por último los casos de dengue sin signos de alarma pueden ser tratados de manera ambulatoria, excepto en el caso de presentar condiciones coexistentes o de riesgo social que modifiquen el tratamiento. Las condiciones coexistentes o de riesgo social deben ser evaluadas para determinar si el tratamiento del paciente con dengue sin signos de alarma es o No ambulatorio son las que se detallan en el siguiente cuadro (Figura 6).

EVALUAR CONDICIONES CO-EXISTENTES O RIESGO SOCIAL:
Condiciones co-existent: embarazo, niños, adultos mayores, obesidad, diabetes mellitus, cardiopatías, otras condiciones clínicas (hemoglobinopatías, etc.)
Riesgo social: vivir solo, difícil acceso al hospital, pobreza extrema, otros.

**Figura 6.** Condiciones coexistentes o de riesgo social. Fuente: *Dengue. Guía para el Equipo de Salud N°2 (2da edición)*. Dirección de Epidemiología-Ministerio de Salud de la Nación <sup>31</sup>.

### Epidemiología

El Sistema Nacional de Vigilancia de la Salud (SNVS), publica semanalmente el Boletín Integrado de Vigilancia que resume información de diferentes grupos de trabajo comprometidos con el Sistema Nacional de Vigilancia de la Salud. Cabe resaltar que el Dengue se encuentra entre los **EVENTOS PRIORIZADO** dentro del mismo. La vigilancia de las arbovirosis se realiza de forma integrada, en el marco de la vigilancia de **Síndrome Febril Agudo Inespecífico** (SFAI), de casos que cumplen con definiciones específicas para cada una de las arbovirosis, y la notificación se realiza a través del SNVS (SNVS2.0). La vigilancia integrada de arbovirosis incluye el estudio de Dengue, Zika, Chikungunya, Fiebre Amarilla, Encefalitis de San Luis y Fiebre del Nilo Occidental, entre otros agentes etiológicos; así mismo, la vigilancia del SFAI integra patologías como hantavirosis, leptospirosis y paludismo, de acuerdo con el contexto epidemiológico del área y de los antecedentes epidemiológicos. El análisis de la información para la caracterización epidemiológica de dengue y otros arbovirus se realiza por "temporada", entendiendo por tal un período de 52 semanas desde el cierre de la temporada anterior.

### Evolución histórica

Desde el 2004 el dengue en Argentina es considerado una enfermedad re-emergente registrándose años de epidemia (Epidemia: manifestación de un grupo de casos de una enfermedad (o brote) que claramente excede la incidencia normal esperada: Acha y Szyfres, 1992). En el año 2004, 2009, 2016 y en 2020 ha sido francamente ascendente (Figura 7).

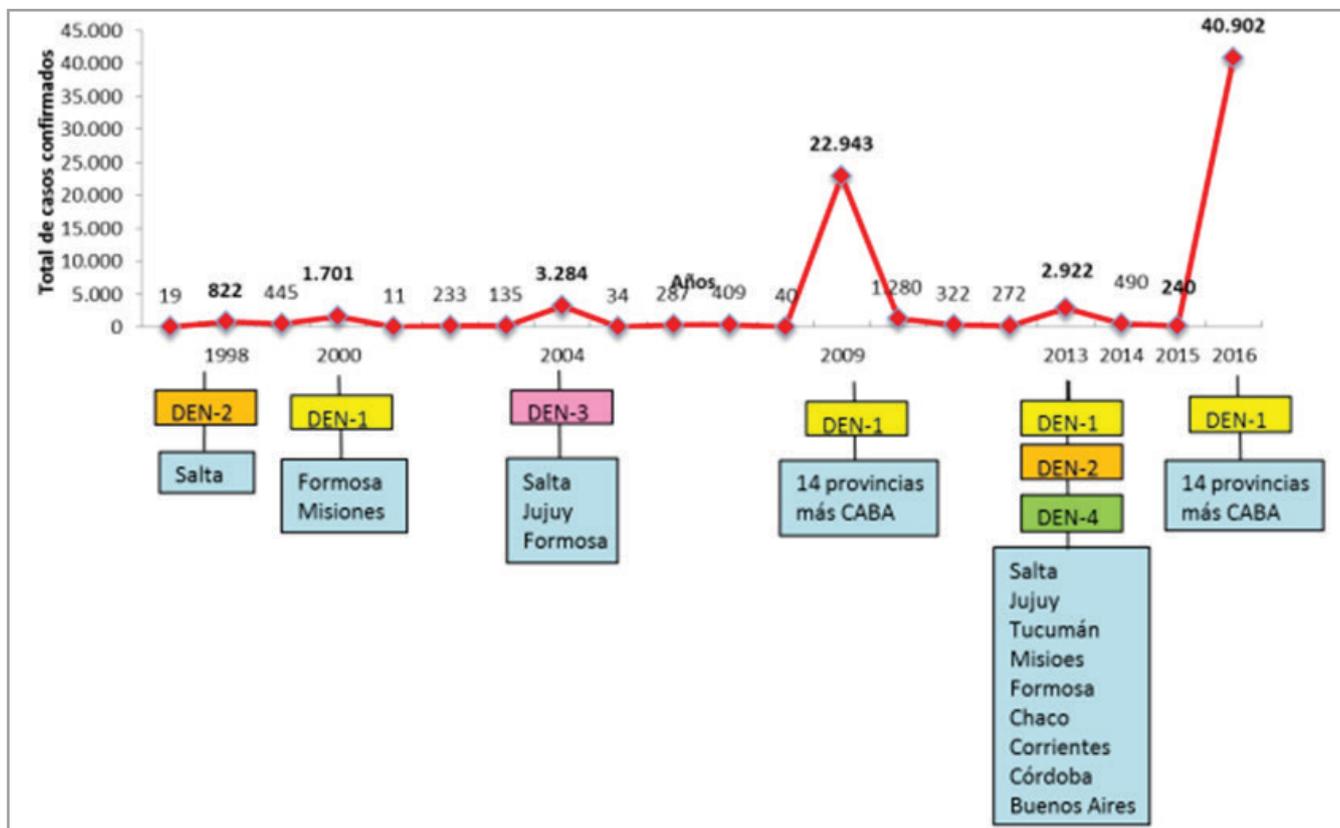


Figura 7. Evolución de casos desde la reemergencia. Serotipos circulantes y provincias afectadas. Amenazas biológicas transmitidas por el vector *Aedes aegypti*<sup>32</sup>.

En el caso de 2019, se consideró cerrado el brote de la temporada 2018/2019 en la **SE 30 del 2019**. Por lo tanto, el análisis de la temporada 2019/2020 abarcará el período desde la SE 31/2019 a la SE 30/2020. En el último Boletín (BIV 495-SE19) la información analizada abarca el período entre la SE 31/2019 y la SE18/2020. Para la elaboración de este informe se realiza el procesamiento y análisis inicial de los casos sospechosos de arbovirosis, y se define el carácter de autóctono o importado de los mismo, a partir de la investigación epidemiológica realizada por las provincias, a los fines de establecer la eventual circulación viral, según las normativas vigentes.

### Vigilancia de arbovirus en Argentina

Para la temporada 2019-2020, el número de casos sospechosos notificados por semana se comportó hasta la SE 1 de 2020 de manera similar a lo notificado en las dos temporadas previas. A partir de entonces y hasta la semana 11, se ve un fuerte ascenso en el número de notificaciones, siendo muy superior a los dos años previos. Luego de este pico en las notificaciones, el número decrece, pero con elevado número de notificaciones hasta la SE 16 y con una disminución en las últimas dos semanas (Figura 8). El número acumulado de notificaciones hasta el momento para la temporada 2019/2020 (SE 31/2019 a SE 18/20) es entre 7 y 8 veces más que lo notificado en las temporadas 2018/2019 y 2017/2018 respectivamente para el mismo período. Según el boletín epidemiológico la zona más afectada es la región centro del país, donde el aumento de casos de dengue entre 2019 y 2020 fue exponencial. Hasta la SE 14 de 2020, hay un total de 3.173 casos confirmados y sólo 276 tienen antecedentes de viaje. Si se agregan tal como se muestra en la tabla 1 en la SE 18 de 2020 o sea solo un mes más, la cantidad casos del Total País es de casi 70.000.

El promedio de notificaciones en las últimas tres semanas fue de 5.601 (SE 15 a SE 18 de 2020), el cual es casi 10 veces el promedio de las mismas tres semanas de la temporada 2018/2019. Sólo en 30 días los casos confirmados aumentaron en más de un 700 por ciento, llegando a la SE 18 2020 a más de 67.000 en el total país. Contando un total de 24 fallecidos en todo este período.

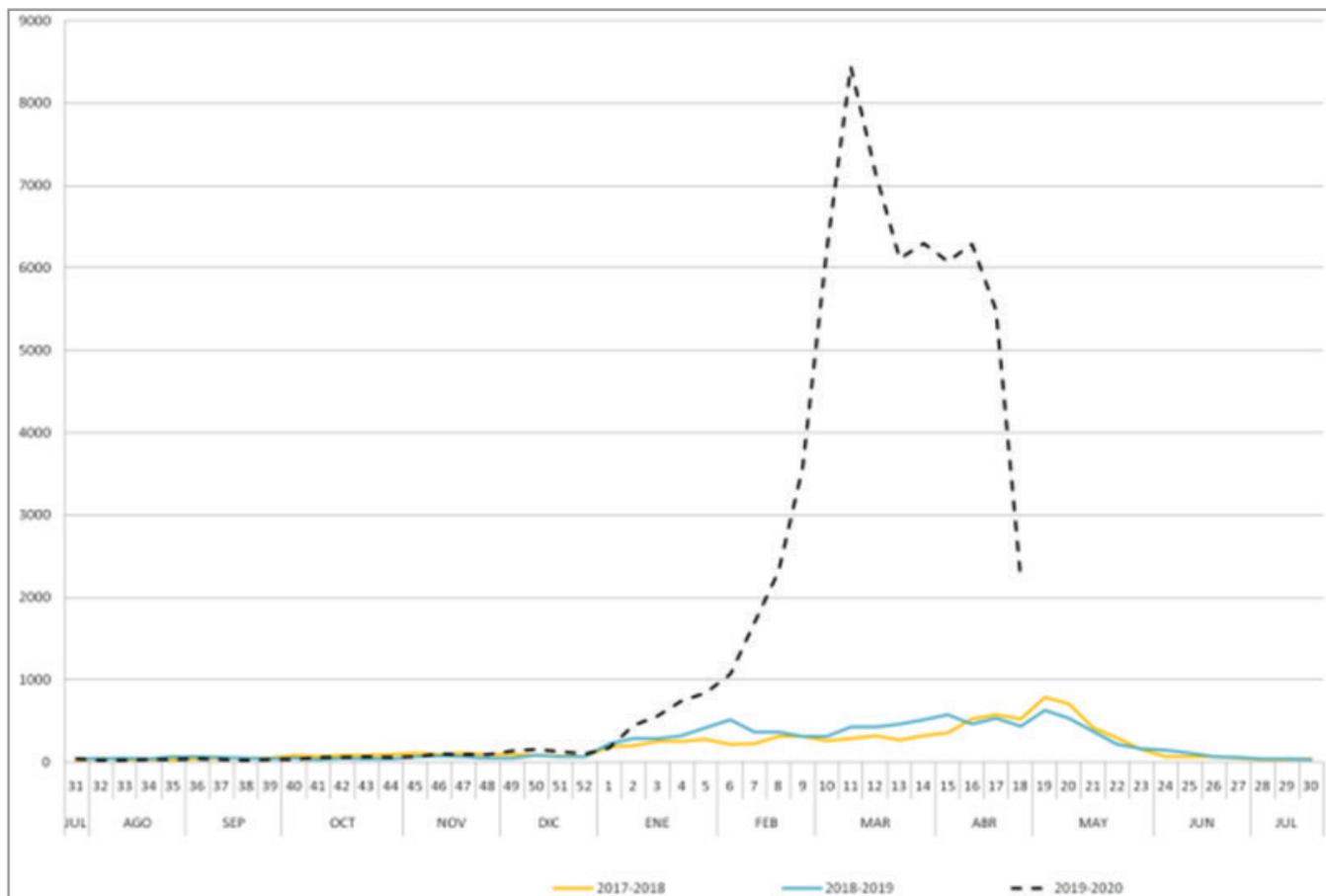


Figura 8. Casos de arbovirosis notificados por semana epidemiológica de inicio de síntomas o consulta. Período entre semanas epidemiológicas 31 a 30. Años 2017, 2018, 2019 y 2020. *Boletín integrado de vigilancia. Dirección Nacional de Epidemiología e Información Estratégica. Ministerio de Salud de la Nación*<sup>33</sup>.

### Criterios metodológicos para la clasificación de los casos notificados.

- **Confirmados sin antecedente de viaje:** casos con pruebas de laboratorio confirmatorias de acuerdo al algoritmo vigente en los que se cumplen además alguna de estas dos condiciones: 1) Se informó que no tenían antecedentes de viaje o que fueron estudiados en contexto de brote o epidemia o 2) no se informaron antecedentes de viaje, pero pertenecen a localidades donde se detecta circulación viral.

- **Caso Probables sin antecedente de viaje:** casos con pruebas de tamizaje positivas de acuerdo al algoritmo vigente en los que se cumplen además alguna de estas dos condiciones: 1) Se informó explícitamente que no tenían antecedentes de viaje o que fueron estudiados en contexto de brote o epidemia o 2) No se informaron antecedentes de viaje, pero pertenecen a localidades donde se detecta circulación viral.

- **Casos por nexa sin antecedente de viaje:** Casos sin pruebas de laboratorio que han sido cargados con la clasificación "Caso confirmado por nexa epidemiológico autóctono" y casos informados a través del evento Dengue en brote de la notificación agrupada numérica clínica del SNVS.

Confirmados o probable con antecedente de viaje al exterior: casos con pruebas de laboratorio confirmatorias o con pruebas de tamizaje positivas (respectivamente) de acuerdo al algoritmo vigente en los que se informó explícitamente en la solapa Epidemiología al menos un antecedente de viaje a un país con circulación viral de dengue.

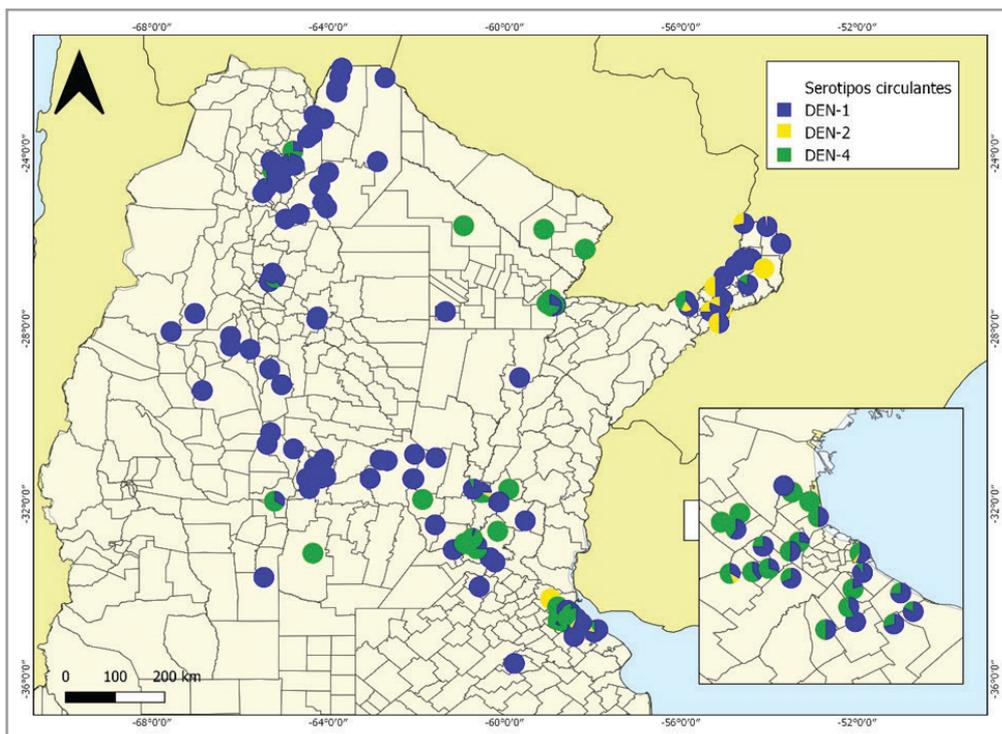
Confirmados o probables con antecedente de viaje a otras pcias: casos con pruebas de laboratorio confirmatorias o con pruebas de tamizaje positivas (respectivamente) de acuerdo al algoritmo vigente en los que se informó un antecedente de viaje a otra provincia de Argentina con circulación viral de dengue (distinta a la provincia de residencia) y en los que no se informaron viajes al exterior.

Casos confirmados o probables en investigación: casos con pruebas de laboratorio confirmatorias o con pruebas de tamizaje positivas (respectivamente) de acuerdo al algoritmo vigente en los que no se informaron antecedentes de viaje y no pertenecen a localidades donde se detecta circulación viral (Tabla 1).

Provincia	Sin antecedente de viaje					Con Antecedente de viaje al exterior		Con Antecedente de viaje a otras provincias		En Investigación		Total notificados para dengue
	C	P	Nexo	Total	Serotipos	C	P	C	P	C	P	
Buenos Aires	3553	140	559	4252	DEN 1 - DEN 2 - DEN 4	360	22	104	7	9	41	10383
CABA	2931	15	2672	5618	DEN 1 - DEN 2 - DEN 4	298	0	102	0	1	0	9294
Córdoba	1258	3	286	1547	DEN 1 - DEN 4	24	4	18	1	349	445	6402
Entre Ríos	316	7	128	451	DEN 1 - DEN 2 - DEN 4	16	2	17	2	1	11	1070
Santa Fe	870	8	1958	2836	DEN 1 - DEN 2 - DEN 4	33	5	22	1	19	43	5191
<b>Centro</b>	<b>8928</b>	<b>173</b>	<b>5603</b>	<b>14704</b>		<b>731</b>	<b>33</b>	<b>263</b>	<b>11</b>	<b>379</b>	<b>540</b>	<b>32340</b>
Mendoza	1	0	0	1	DEN 2 - DEN 4	4	0	4	2	3	0	26
San Juan	3	1	0	4	-	0	0	7	3	3	8	70
San Luis	13	0	0	13	-	0	1	4	1	0	2	108
<b>Cuyo</b>	<b>17</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>18</b>		<b>4</b>	<b>1</b>	<b>15</b>	<b>6</b>	<b>6</b>	<b>10</b>	<b>204</b>
Chaco	1349	3	64	1416	DEN 1 - DEN 4	12	0	23	0	0	42	3787
Corrientes	835	53	9	897	DEN 1 - DEN 4	46	3	53	18	1	68	3366
Formosa	192	5	284	481	DEN 1 - DEN 4	33	3	12	0	0	26	1093
Misiones	1372	0	2048	3420	DEN 1 - DEN 2 - DEN 4	27	0	11	0	16	175	4930
<b>NEA</b>	<b>3748</b>	<b>61</b>	<b>2405</b>	<b>6214</b>		<b>118</b>	<b>6</b>	<b>99</b>	<b>18</b>	<b>17</b>	<b>311</b>	<b>13176</b>
Catamarca	185	128	12	325	DEN 1 - DEN 4	3	0	33	33	4	1	1247
Jujuy	576	1	2058	2635	DEN 1 - DEN 4	8	2	13	0	77	100	4749
La Rioja	752	0	18	770	DEN 1	1	0	1	0	0	32	1612
Salta	1259	19	2413	3691	DEN 1 - DEN 4	32	1	9	0	30	182	6723
Santiago del Estero	38	0	37	75	DEN 1 - DEN 4	4	0	4	0	2	3	958
Tucumán	397	4	3406	3807	DEN 1 - DEN 4	8	2	12	2	3	61	6113
<b>NOA</b>	<b>3207</b>	<b>152</b>	<b>7944</b>	<b>11303</b>		<b>56</b>	<b>5</b>	<b>72</b>	<b>35</b>	<b>116</b>	<b>379</b>	<b>21402</b>
Chubut	0	0	0	0	-	0	0	0	0	0	1	17
La Pampa	0	0	0	0	-	0	0	5	0	0	0	23
Neuquén	0	0	0	0	-	0	2	1	4	0	1	32
Río Negro	0	0	0	0	-	1	1	4	0	0	0	23
Santa Cruz	0	0	0	0	-	0	0	1	0	0	4	30
Tierra del Fuego	0	0	0	0	-	0	0	1	1	0	0	16
Sur	0	0	0	0	-	1	3	12	5	0	6	141
<b>Total PAIS</b>	<b>15900</b>	<b>387</b>	<b>15952</b>	<b>32239</b>		<b>910</b>	<b>48</b>	<b>461</b>	<b>75</b>	<b>518</b>	<b>1246</b>	<b>67263</b>

**Tabla 1.** Casos de Dengue con y sin antecedentes de viaje según clasificación, serotipos y casos con sospecha de arbovirosis totales por provincia de residencia, SE 31 de 2019 a SE 18 de 2020. *Boletín integrado de vigilancia. Dirección Nacional de Epidemiología e Información Estratégica. Ministerio de Salud de la Nación*<sup>33</sup>.

Hasta el momento se vieron afectadas por brotes de dengue 420 localidades en todo el país, con la presencia de 3 serotipos: DEN-1 (69%), DEN-4 (29%) y DEN-2 (2%) (Mapa 1).



**Mapa 1.** Serotipos identificados en casos sin antecedentes de viaje. SE 31/2019 a SE 18/2020. *Boletín integrado de vigilancia. Dirección Nacional de Epidemiología e Información Estratégica. Ministerio de Salud de la Nación*<sup>33</sup>.

### Vigilancia de Síndrome Febril Inespecífico (SFI) en Tucumán

De acuerdo a los datos del Sistema de Vigilancia Epidemiológica de la Dirección de Epidemiología del Ministerio de Salud Pública de la Provincia, la tasa de casos confirmados en Tucumán hasta la SE 19 de 2020 fue de 360,7 x 100 mil habitantes (Figura 9).

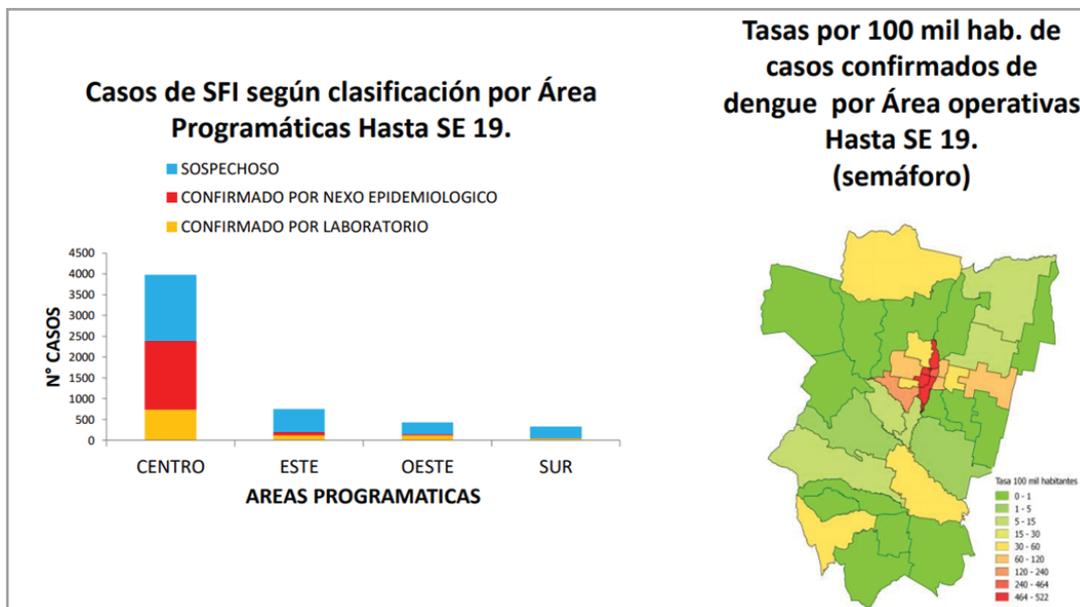


Figura 9. Casos de SFI según clasificación por Área Programática hasta SE 19 de 2020 para la provincia de Tucumán. Sala de situación de Salud. Dirección de Epidemiología, Ministerio de Salud Pública de Tucumán<sup>34</sup>.

El número de casos sospechosos notificados hasta la respectiva semana fue de 6558, de los cuales 3978 fueron confirmados por laboratorio y nexo epidemiológico (Figura 10). Los serotipos que circulan en la provincia son DEN-1 Y DEN-4.

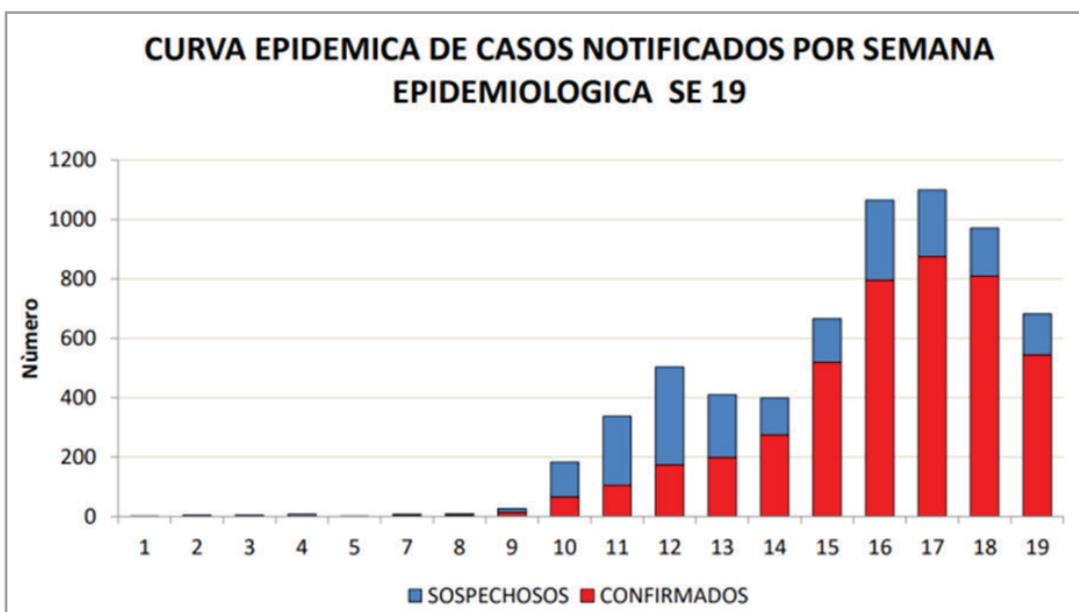


Figura 10. Curva epidémica de casos notificados por semana epidemiológica hasta la SE 19 de 2020 para la provincia de Tucumán. Sala de situación de Salud. Dirección de Epidemiología, Ministerio de Salud Pública de Tucumán<sup>34</sup>.

### AGRADECIMIENTO

Al MSc Guillermo Barrenechea por su gentil colaboración.

**BIBLIOGRAFÍA**

- 1- World Health Organization. Global strategy for dengue prevention and control 2012- 2020. Geneva: WHO; 2012. Disponible en: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/75303/9789241504034\\_eng.pdf](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/75303/9789241504034_eng.pdf)
- 2- Concejo de Educación Inicial y Primaria (CEIP) de Uruguay. *Aedes aegypti* y *Aedes albopictus*, transmisores de Dengue, Zika, Chikungunya y Fiebre Amarilla. 2016. Disponible en: [http://www.ceip.edu.uy/documentos/galerias/prensa/1243/pre\\_aedes\\_aegypti.pdf](http://www.ceip.edu.uy/documentos/galerias/prensa/1243/pre_aedes_aegypti.pdf)
- 3- Carranza M, Marquetti M, Vásquez A, Montes J. Dinámica Estacional y Temporal de *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae) en el Municipio Cienfuegos. *Rev Cubana Med Trop.* 2010; 62 (2): 98-106
- 4- Badii M, Garza V, Landeros J, H. Quiroz. Diversidad y Relevancia de los Mosquitos. *Cultura Científica y Tecnológica* 2006; 3 (13)
- 5- Ogusuku E, Pérez J. Manual de Campo para la vigilancia Entomológica. Dirección General de Salud Ambiental. Ministerio de Salud. Perú. 2002
- 6- Dengue y Dengue grave. Organización Mundial de la Salud (OMS). 2020. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/dengue-and-severe-dengue>
- 7- Russell RC, Webb CE, Williams CR, Ritchie SA. Markrelease-recapture study to measure dispersal of the mosquito *Aedes aegypti* in Cairns, Queensland, Australia. *Med Vet Entomol.* 2005; 19:451-7 Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2915.2005.00589.x>
- 8- Barrera R, Amador M, Clark GG. Ecological factors influencing *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae) productivity in artificial containers in Salinas, Puerto Rico. *J Med Entomol.* 2006; 43: 484-92
- 9- Spiegel JM, Bonet M, Ibarra AM, Pagliccia N, Ouellette V, Yassi A. Social and environmental determinants of *Aedes aegypti* infestation in Central Havana: Results of a case control study nested in an integrated dengue surveillance programme in Cuba. *Trop Med Int Health.* 2007; 12: 503-10. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-3156.2007.01818.x>
- 10- Narro J, Gómez H. El dengue en México: un problema prioritario de Salud Pública. *Salud Pública de México* 1995; 37 (1): 12-20
- 11- Malta J, Biral C, Ricas H, Carlos L, Falqueto A. Criadouros de *Aedes (Stegomyia) aegypti* (Linnaeus, 1762) em bromélias nativas na Cidade de Vitória, ES. *Rev Soc Brasileira Med Trop.* 2005; 38 (3): 238-240
- 12- Navarro D, Oliveira P, Potting R, Brito A, Fital S. The potential attract or repellent effects of different water types on oviposition in *Aedes aegypti* L. (Diptera, Culicidae). *J Appl Entomol.* 2003; 127(1): 46-50
- 13- Curtis H, Barnes N, Schnek A, Massarini A. *Biología.* (7a.ed). España: Médica Panamericana. 2008
- 14- Salas M. Ciclo gonotrófico, tasa de supervivencia y estructura de edades de *Aedes aegypti* L. en la zona metropolitana de Monterrey, Nueva León, México. Tesis de Maestro en Ciencias, con especialidad en Entomología Médica. Universidad de Nuevo León. México. 1993
- 15- Ficha técnica del vector *Aedes aegypti* (Linnaeus, 1762), pp. 105-118. En: Ma. Guadalupe Galindo Mendoza y Carlos Contreras Servín, coord., Geomedicina y la tecnología espacial aplicada al caso de los vectores en salud humana. UASLP-CIACyT-LAGES, ISBN: 978-607-535-065-3, (2018). 234 pp
- 16- Chico Aldama P, Hidalgo García F, Ochoa Esquivel R. Ciclo de vida del *Aedes aegypti* y manifestaciones clínicas del dengue. *Acta Pediatr Méx* 2001; 22(2): 114-117
- 17- Kantor I. Dengue, Zika y Chikungunya. *MEDICINA* (Buenos Aires) 2016; 76 (2)
- 18- Vargas M. El Mosquito: Un Enemigo Peligroso: Biología, Control e Importancia En La Salud Humana (Diptera:Culicidae). San José, Costa Rica: Editorial de la Universidad de Costa Rica. 1998
- 19- Thirion J. El mosquito *Aedes aegypti* y el dengue en México. *Bayer Environ Sci.* México. 2003
- 20- Directrices para la prevención y control de *Aedes aegypti*. Ministerio de la Salud. Presidencia de la Nación. 2016. Disponible en: <http://www.msal.gov.ar/images/stories/bes/graficos/0000000235cnt-01-directrices-dengue-2016.pdf>
- 21- Conde A. Estudio de la longevidad y el ciclo Gonotrófico del *Aedes (Stegomyia) aegypti* (Linnaeus, 1762), cepa Girardot (Cundinamarca) en condiciones de Laboratorio. Tesis de Biólogo. Pontificia Universidad Javeriana. Colombia. 2003
- 22- Harrington L, Edman J, Scott T. Why do female *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae) feed preferentially and frequently on human blood? *J Med Entomol* 2001; 38 (3): 411-22
- 23- Quispe-Pretel E, Carbajal-Villaverde A, Gozzer-Fernández J, Moreno-Rodríguez B. Ciclo biológico y Tabla de Vida de *Aedes aegypti*, en laboratorio: Trujillo (Perú), 2014. *REBIOLEST.* 2015; 1(3): 47
- 24- Fischer S, De Majo MS, Di Battista CM, Mintini P, Loetti V, Campos RE. Adaptation to temperate climates: Evidence of photoperiod-induced embryonic dormancy in *Aedes aegypti* in South America. *J INSECT PHYSIOL.* 2019 vol. 117
- 25- De Majo MS, Zanotti G, Campos RE, Fischer S. Effects of Constant and Fluctuating Low Temperatures on the Development of *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae) from a Temperate Region. *J MED ENTOMOL.* 2019; 56 (6): 1661-1668
- 26- Cabezas C, Fiestas V, García-Mendoza M, Palomino M, Mamani E, Donaires F. Dengue en el Perú: a un cuarto de siglo de su reemergencia. *Rev Peru Med Exp Salud Publica.* 2015; 32(1):146-56
- 27- Lindenbach BD, Murray C, Thiel HJ, Rice C. *Flaviviridae.* Fields Virology. Philadelphia: Lippincott William & Wilkins, Wolters Kluwer; 2013
- 28- Quintero Gil DC, Osorio Benítez JE, Martínez-Gutiérrez M. Competencia vectorial: consideraciones entomológicas y su influencia sobre la epidemiología del Dengue. *IATREIA.* 2010; 23 (2)
- 29- Carrington LB, Simmons CP. Human to mosquito transmission of dengue viruses. *Front Immunol.* 2014; 5: 290. doi: 10.3389/fimmu.2014.00290.
- 30- Kantor IN. *DENGUE, ZIKA Y CHIKUNGUNYA.* *MEDICINA* (Buenos Aires). 2016; 76 (2): 00-00
- 31- Dengue. Guía para el Equipo de Salud N°2 (2da edición). Dirección de Epidemiología-Ministerio de Salud de la Nación. Disponible en: <http://www.msal.gov.ar/images/stories/epidemiologia/pdf/guia-dengue.pdf>
- 32- Amenazas biológicas transmitidas por el vector *Aedes aegypti*. Disponible en: [https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/amenazas\\_biologicas\\_transmitidas\\_por\\_el\\_vector\\_aedes\\_aegypti.pdf](https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/amenazas_biologicas_transmitidas_por_el_vector_aedes_aegypti.pdf)
- 33- Boletín integrado de vigilancia. Dirección Nacional de Epidemiología e Información Estratégica. Ministerio de Salud de la Nación. N° 495. Semana epidemiológica 19/2020. Disponible en: [https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/biv\\_495\\_se\\_19.pdf](https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/biv_495_se_19.pdf)
- 34- Sala de situación de Salud. Dirección de Epidemiología, Ministerio de Salud Pública de Tucumán. Disponible en: <http://msptucuman.gov.ar/wordpress/wp-content/uploads/2020/05/Sala-covid-11-mayo-web.pdf>

## ¿QUÉ PASA CON EL DENGUE?: UNA OPINIÓN SOCIO-AMBIENTAL PARA EL AGLOMERADO GRAN SAN MIGUEL DE TUCUMÁN

WHAT IS GOING ON WITH DENGUE FEVER?: A SOCIO-ENVIRONMENTAL OPINION FOR GREAT SAN MIGUEL DE TUCUMAN

Autores: Malizia, A.<sup>1</sup>; Malizia, M.<sup>2</sup>; Boldrini, P.<sup>2</sup>; Monmany-Garzia, A.C.<sup>1</sup>; Rodríguez, G.A.<sup>3</sup>; Quintana, M.G.<sup>3,4</sup>

Institución: <sup>1</sup>Ecología de Residuos Sólidos Urbanos. Instituto de Ecología Regional (IER), Universidad Nacional de Tucumán (UNT) - Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET), Tucumán, Argentina. <sup>2</sup>Dinámicas Territoriales de Desigualdad. Facultad de Arquitectura y Urbanismo (FAU), Universidad Nacional de Tucumán (UNT) - Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET), Tucumán, Argentina. <sup>3</sup>Entomología y Epidemiología. Instituto Superior de Entomología, Facultad de Ciencias Naturales e IML (UNT), Tucumán, Argentina. <sup>4</sup>Instituto Nacional de Medicina Tropical (Sede Tucumán), ANLIS - Malbrán, MSN - Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET), Tucumán, Argentina.

*“Los problemas de la Medicina como rama del Estado, no pueden resolverse si la política sanitaria no está respaldada por una política social. Del mismo modo que no puede haber una política social sin una economía organizada en beneficio de la mayoría [...] Sólo sirven las conquistas científicas sobre la salud si éstas son accesibles al pueblo”*

(Ramón Carrillo, Primer Ministro de Salud Pública).

### RESUMEN.

*¿Qué ocurre primero: el dengue o las condiciones socio-ambientales desfavorables para que el mosquito *Aedes aegypti* exista? La respuesta desde una visión integrada es “ambas y de manera sinérgica”. Será difícil controlar al dengue, una enfermedad viral transmitida por el mosquito *Ae. aegypti*, si no mejoramos estas condiciones. En el Gran San Miguel de Tucumán el brote de dengue se ve favorecido por distintas condiciones derivadas de la actividad humana. La ciudad presenta cursos de agua contaminados (canales de desagüe y ríos) y acumulación de residuos sólidos urbanos en microbasurales a cielo abierto que se multiplican de manera constante. Además, en estas áreas residen los grupos sociales más vulnerables. Para disminuir la proliferación de *Ae. aegypti* y la propagación del dengue, ambas situaciones deben ser atendidas, generando mejoras en las condiciones socio-ambientales puertas adentro (en el interior de los hogares) como puertas afuera (en el espacio público).*

### SUMMARY.

*What is first: dengue fever or the unfavorable socio-environmental conditions that promote the existence of the mosquito *Aedes aegypti*? The answer from an integrative vision is “both, and in a synergic manner”. It will be difficult to control dengue, a viral disease transmitted by *Ae. aegypti*, if we do not improve these conditions. In the Great San Miguel de Tucumán the dengue outbreak is favored by different conditions derived from human activity. The city includes contaminated water courses (drainage channels and rivers), and urban solid waste accumulation in open micro waste dumps that replicate constantly. In addition, the most vulnerable social groups inhabit these areas. In order to help diminish the proliferation of *Ae. aegypti* and dengue propagation, both situations must be managed, generating improvements in indoor (the interior of houses) and outdoor (public space) socio-environmental conditions.*

**PALABRAS CLAVE:** *Aedes aegypti*, desigualdad, condiciones de vida urbana, noroeste argentino, residuos sólidos urbanos.

**KEY WORDS:** *Aedes aegypti*, northwest Argentina, inequality, urban life conditions, urban solid waste.

### INTRODUCCIÓN

El dengue es la arbovirosis (*i.e.* enfermedad viral transmitida por artrópodos) más importante en salud pública, poniendo en riesgo de infección a 2.500 millones de personas en todo el mundo. Cada año se registran aproximadamente 50 millones de casos, de los cuales 500 mil terminan en la forma hemorrágica y 21 mil en decesos. La infección se da por medio de patógenos presentes en la saliva del mosquito hembra, y que son transmitidos mediante una picadura. En los ciclos de transmisión arboviral, el humano conforma un eslabón importante de la cadena epidemiológica al actuar como un reservorio natural de los patógenos. Los agentes infecciosos son transmitidos de manera cíclica de un organismo infectado a otro sano y, al encontrarse en un ambiente propicio, pueden producir el inicio de un brote epidémico.

En la Argentina, el mosquito *Aedes aegypti* es el único transmisor del dengue. Es una especie invasora con capacidad de habitar en los asen-

tamientos humanos, consolidándose como cosmopolita y como un problema central para la salud pública. Dado su fuerte vínculo con las personas estos mosquitos son considerados domiciliarios y peridomiciliarios. Proliferan tanto en el interior como en los alrededores de los hogares donde encuentran recursos vitales, como refugio y alimento (*i.e.* disponibilidad de sangre para las hembras), y condiciones óptimas para desarrollarse en criaderos. Un criadero es cualquier recipiente, en uso o en desuso, con un mínimo contenido de agua retenida y de materia orgánica disuelta. Suelen preferir receptáculos generados por la actividad humana de tamaño pequeño o medio (desde una tapa de botella hasta piletas de lona), donde depositan sus huevos y se desarrollan sus larvas, siempre cerca o dentro de las viviendas. Este mosquito acostumbra elegir lugares sombreados y oscuros para refugiarse dentro de los hogares y en la vegetación circundante donde encuentra sitios de mayor humedad y recursos alimenticios azucarados como néctar de flores y exudados de

frutas. Si bien la vegetación es un factor importante en la biología del mosquito, ésta influye cuando está relacionada con factores humanos, siendo improbable encontrarlos en espacios verdes sin urbanización cercana asociada.

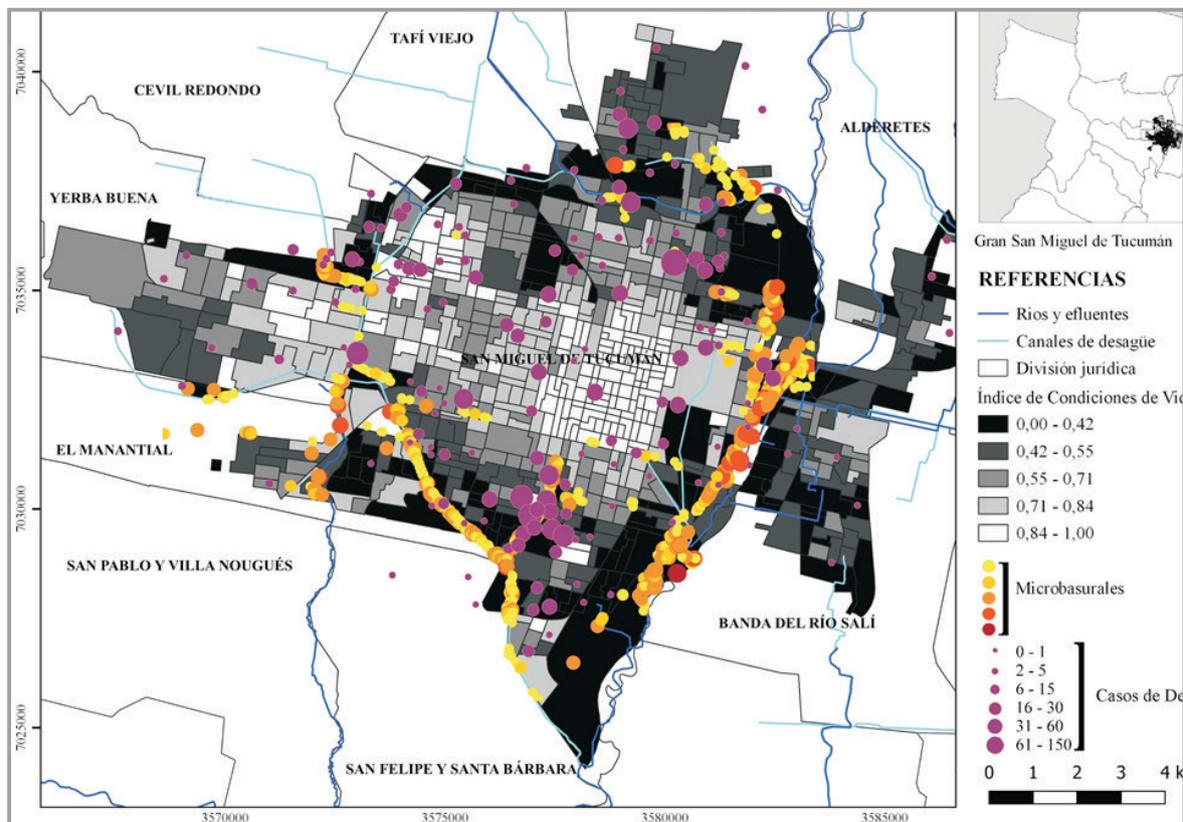
**Entendiendo el contexto social puertas adentro y puertas afuera**

Actualmente quienes habitamos en el aglomerado Gran San Miguel de Tucumán estamos viviendo el brote de dengue más importante de la provincia (i.e. 2979 casos hasta el 11 de mayo 2020). Para controlar las condiciones que favorecen la proliferación del mosquito, es preciso primero entenderlas. Necesitamos diferenciar las situaciones de los grupos familiares puertas adentro, relacionadas con sus hábitos internos y sus posibilidades para prestar atención a este problema, de las condiciones puertas afuera de los hogares, vinculadas con el espacio público sobre el cual cada persona y/o familia no tiene injerencia directa para modificar. En este sentido, las acciones que se propongan desarrollar tanto puertas adentro como puertas afuera deben complementarse; de lo contrario no se podrá abordar, mitigar, ni controlar esta enfermedad. Distinguir entre las estrategias que podemos implementar como individuos de aquellas que exceden la órbita familiar y/o individual y se sitúan en el ámbito de las políticas públicas, nos ayudará a estar mejor preparados ante futuros brotes.

Para diseñar estrategias *puertas adentro* y *puertas afuera*, debemos

tener en cuenta que los grupos sociales que habitan en el aglomerado son desiguales -como en tantas otras sociedades de Latinoamérica- y que por lo tanto las medidas que se consideren deben adaptarse a esas distintas realidades sociales. Mientras que algunas de estas diferencias obedecen a la rica diversidad social y cultural de nuestra región, otras responden a condiciones estructurales de pobreza y desigualdad vinculadas con el acceso diferencial a recursos materiales, simbólicos y existenciales (Paolasso y Longhi, 2018). Es en este escenario donde debemos actuar de manera colectiva.

En la actualidad el Gran San Miguel de Tucumán posee más de 900.000 habitantes y concentra alrededor del 60% del total de la población provincial. La localización de los distintos grupos sociales en la ciudad pone en evidencia su crecimiento fragmentado bajo lógicas que reproducen y refuerzan la desigualdad. Así se identifican más de 300 barrios populares, cerca de 100 urbanizaciones cerradas y una multiplicidad de barrios construidos por el Estado. Durante los últimos veinticinco años, los barrios populares duplicaron su superficie (pasando de 693 a 1250 hectáreas), mientras que las urbanizaciones cerradas la aumentaron más de diez veces (de 113 a 1493 hectáreas) y los barrios construidos por el Estado casi la triplicaron (de 1035 a 2892 hectáreas) (Malizia y Boldrini, 2018). Este crecimiento sectorizado se manifiesta en la distribución espacial del Índice de Condiciones de Vida Urbana, compuesto por el Índice de Privación Material de los Hogares y el Índice de Calidad de Vida Urbano que, a su vez, incluyen variables socioeconómicas y ambientales (Boldrini, del Castillo y Malizia, 2014) (Figura 1).



**Figura 1.** Distribución del Índice Sintético de Condiciones de Vida Urbana, de casos de dengue 2019-2020 (acumulado hasta abril de 2020) y de microbasurales en el aglomerado Gran San Miguel de Tucumán. Dirección de Recursos Hídricos de Tucumán, Red de Información para el Desarrollo Productivo, Ministerio de Desarrollo Productivo (canales y ríos); Subsecretaría de Planificación Urbana de la Municipalidad San Miguel de Tucumán (división jurídica); Boldrini, del Castillo y Malizia (Índice Sintético de Condiciones de Vida Urbana); Dirección de Epidemiología sobre la base de datos del SNVS 2.0, Ministerio de Salud Pública (casos de dengue); Observatorio de Fenómenos Urbanos y Territoriales sobre la base de Córdoba 2017 (microbasurales).

Quienes viven en áreas con mejores condiciones de vida (*i.e.* urbanizaciones cerradas), tienen posibilidades de mejorar sus hábitos internos para prestar atención a problemas como el dengue. En cambio, quienes habitan en zonas con peores condiciones de vida (*i.e.* barrios populares), en áreas sin regularización dominial, con servicios y equipamientos deficitarios y por lo general en ambientes insalubres (*i.e.* cercanía a microbasurales) tienen menos posibilidades de elegir cómo enfrentar esta enfermedad. Así, las desigualdades se vinculan no sólo con las posibilidades para cambiar hábitos puertas adentro, sino que también marcan una diferencia taxativa en la calidad urbana-ambiental puertas afuera, junto con las menores probabilidades de modificarlas y el consecuente riesgo -nuevamente desigual- que representa la presencia del *Ae. aegypti* para cada grupo social (Figura 1).

Si comparamos las condiciones de vida de la población con la distribución de los casos de dengue detectados en los años 2019-2020 (acumulado) es posible advertir una coincidencia espacial entre ambos. Los sectores de la ciudad que presentan las peores condiciones de vida -identificados con los colores más oscuros en la Figura 1- registran la mayor cantidad de casos de dengue. Sin embargo, en otras zonas de la ciudad con mejores condiciones de vida -identificadas con los colores más claros- también se registraron casos de dengue, aunque en menor cantidad. De modo tal que la exposición ante esta enfermedad no es exclusiva de los sectores más vulnerables.

### Poniendo la lupa sobre los residuos sólidos urbanos

En Argentina -al igual que en muchos países del mundo- la correcta disposición final de los residuos sólidos urbanos es aún un desafío. Los residuos generados por el 65% de la población llegan a sitios de disposición final donde se controlan los lixiviados, gases y proliferación de vectores. Pero los residuos generados por el 35% de la población restante llegan a basurales a cielo abierto sin tratamiento alguno o con pocas medidas preventivas, sobre todo en las provincias del norte del país (Observatorio Nacional para la Gestión de Residuos Sólidos Urbanos, 2016).

En Tucumán, las situaciones más preocupantes en relación con el manejo de los residuos sólidos urbanos ocurren en el interior de la provincia, donde existen más de 50 basurales a cielo abierto mayores a 1 hectárea (Secretaría de Medio Ambiente, 2020). El Gran San Miguel de Tucumán, por su parte, cuenta con un vertedero oficial que ocupa alrededor de 100 hectáreas, Overo Pozo, adonde llegan los residuos sólidos urbanos que generan sus habitantes. Sin embargo, esta situación favorable dentro del contexto provincial no es suficiente si el sistema de recolección domiciliar no funciona correctamente. En un estudio reciente se detectaron aproximadamente 500 microbasurales dispersos principalmente hacia el sudeste del aglomerado en sectores de mayor vulnerabilidad social y de confluencia interjurisdiccional (Observatorio de Fenómenos Urbanos y Territoriales, 2017). Tienden a ubicarse en las márgenes del río Salí, en los canales de desagüe y en la autopista de circunvalación, todos cercanos a la trama urbana (Figura 1). Abarcan desde residuos dispersos en las puertas de los hogares -identificados con los colores más claros- hasta vertederos informales (*i.e.* de 100 m de diámetro) con mayor concentración de residuos -marcados con los colores más oscuros-. Estos microbasurales, asociados con el ámbito domiciliario, resultan óptimos como potenciales criaderos para *Ae. aegypti* al contener recipientes variados y pequeños que acumulan agua (Borge de Prada *et al.*, 2018). Esta situación pone en evidencia no sólo la necesidad de mejorar

la recolección y el manejo de los residuos, sino sobre todo la necesidad de reducir su volumen en origen. En este sentido, erradicar los microbasurales es una deuda pendiente en todo el aglomerado.

Es aquí donde los hábitos que ocurren *puertas adentro* y *puertas afuera* de los hogares adquieren particular importancia. En las áreas con mejores condiciones de vida, en general, el sistema de recolección de residuos domiciliarios funciona de manera periódica. Sin embargo, puertas adentro aún pueden mejorarse ciertas prácticas relacionadas con la eliminación de las condiciones favorables para la proliferación de *Ae. aegypti* y la consecuente propagación del dengue. Resulta una necesidad imprescindible incorporar hábitos de consumo responsable sumado a una correcta separación y descarte de los residuos. Por ejemplo, si se incorpora la rutina de separar los restos orgánicos en una compostera (cuya degradación natural desfavorece la formación de criaderos de *Ae. aegypti*), se reduce a la mitad el volumen de residuos que se genera en los hogares. Esto disminuye las posibilidades que las bolsas se rompan cuando son dispuestas en las veredas para su recolección, evitando así residuos dispersos e incluso la formación de microbasurales. Aunque existen esfuerzos aislados, aún no se evidencian cambios sensibles en los hábitos vinculados con el manejo de los residuos en estos sectores. Lamentablemente, para los hogares ubicados en las zonas con peores condiciones de vida estos hábitos resultan una demanda más difícil de satisfacer, dado que deben resolver antes una multiplicidad de necesidades básicas. Además, puertas afuera el sistema de recolección suele ser ineficaz (*i.e.* la recolección se realiza sólo por la calle principal del barrio, o con una frecuencia muy baja, y a veces hasta inexistente). Como consecuencia, los residuos sólidos urbanos son enterrados, incinerados, e incluso a veces no reciben tratamiento alguno, quedando dispersos adentro y en los alrededores de los hogares, incluyendo canales de desagüe y cursos de agua cercanos (Figura 1). Los habitantes de estas zonas vulnerables no tienen posibilidades de modificar las condiciones relacionadas con sus residuos ni puertas adentro ni puertas afuera de sus hogares. Aún si todos los sectores sociales lográramos mejorar los hábitos puertas adentro, los esfuerzos serán insuficientes si no se complementan con políticas públicas adecuadas y eficientes *puertas afuera*.

### Una problemática cada vez más frecuente e intensa: ¿el dengue llegó para quedarse?

La dificultad que representa el control de *Ae. aegypti* y de las enfermedades que transmite no es un problema nuevo. En 1963, Argentina se incorporó con éxito al programa de erradicación continental del vector, lanzado por la Organización Panamericana de la Salud (OPS). En 1986 el mosquito se detectó nuevamente en las provincias del norte del país, registrándose la circulación autóctona del virus del dengue (DENV). En 1997 se registró el primer brote epidémico para la Argentina en la provincia de Salta. Los casos aumentaron cada año dándose brotes periódicos pero aislados en el territorio hasta el año 2009 que se extendieron a 14 provincias, con más de 26.000 casos y tres muertes, de los cuales 479 ocurrieron en Tucumán, sin registrar casos fatales. En 2016 se detectaron 76.700 casos de dengue en el país, que sumaron 10 muertes; de los cuales aproximadamente 200 se reportaron en Tucumán. En la actualidad nos encontramos ante la mayor epidemia de dengue de la historia en toda Latinoamérica con un 30% más de casos notificados. Argentina registra hasta el momento **52.594 casos sospechosos (23.488 confirmados) y 26 muertes (MSAL 2020, Semana Epidemiológica 16, 18/04/2020). De estos, 2979 corresponden a Tucumán con tres**

## casos fatales (hasta la Semana Epidemiológica 20, 11/05/2020).

### Participación comunitaria y control integrado puertas adentro y puertas afuera

En el Gran San Miguel de Tucumán, la distribución estacional del mosquito es discontinua a lo largo del año con dos picos de máxima actividad durante la estación húmeda (diciembre y abril) y con una interrupción de la actividad del mosquito en la estación seca y fría, cuando las temperaturas son menores a los 15 °C. Estas características climáticas, junto con la distribución de microbasurales, propician la proliferación del mosquito con la consecuente transmisión del dengue la mayor parte del año, desde septiembre hasta mayo, inclusive.

La participación de toda la comunidad y una adecuada integración de las acciones *puertas adentro* y *afuera* son imprescindibles para mitigar la transmisión del dengue. Las actividades de saneamiento ambiental se basan principalmente en estrategias de control y se enfocan en dos factores: acumulación de agua y acumulación de residuos sólidos urbanos. Un manejo incorrecto de los residuos sólidos tanto en el interior de los hogares como en los espacios públicos circundantes, puede dejar expuestos una gran cantidad de objetos descartables capaces de anegarse temporalmente, en los que puede desarrollarse con gran facilidad este mosquito oportunista. Como ya mencionamos, los habitantes de las áreas con peores condiciones de vida son quienes se encuentran más expuestos, considerando el complejo escenario en el que se transmite la enfermedad. En este escenario se interrelacionan factores medioambientales y sociales con la biología del mosquito. Así, se detectaron sitios con más de 1000 huevos hacia el noreste y sureste del aglomerado, y sitios hacia el oeste donde la acumulación de huevos fue menor, rondando los 390 en promedio (Rodríguez *et al.*, 2018).

### Consideraciones finales

En este artículo combinamos herramientas e insumos de las ciencias sociales, biológicas y ambientales. Esta visión conjunta nos permitió identificar condiciones que se pueden mejorar tanto *puertas adentro*, en el ámbito familiar, como *puertas afuera*, en el ámbito público. Asimismo, nos formulamos preguntas desde la investigación científica cuyas respuestas deberían estar en estrecha articulación con las instituciones públicas generadoras de políticas específicas.

En este sentido, consideramos que es necesario: **1-** georeferenciar áreas con capacidad de alojar criaderos de *Ae. aegypti*, tales como canales de desagüe y márgenes de ríos contaminados, y fundamentalmente microbasurales a cielo abierto, asociados con las diferentes características de la urbanización; **2-** realizar una encuesta en los distintos sectores de la sociedad dirigida a monitorear la forma en la que avanza la epidemia teniendo en cuenta diferentes condiciones socio-habitacionales; **3-** analizar la dinámica de los residuos sólidos urbanos desde su generación hasta su disposición final en todos los sectores sociales del aglomerado; **4-** entender las interrelaciones entre poder adquisitivo, consumo, descarte y vulnerabilidad ante el dengue.

Abordar estos aspectos, considerando los Objetivos de Desarrollo Sustentable de la ONU en los que se enmarcan las políticas de nuestra pro-

vincia, ayudará a cumplir con los objetivos: 3 (Garantizar una vida sana y promover el bienestar para todos en todas las edades), 6 (Garantizar la disponibilidad de agua y su gestión sostenible y el saneamiento para todos), 11 (Lograr que las ciudades y los asentamientos humanos sean inclusivos, seguros, resilientes y sostenibles) y 12 (Garantizar modalidades de consumo y producción sostenibles), entre otros.

Las estrategias para revertir el avance del dengue deben adaptarse a las diferentes condiciones de vida de la población. En sectores con mejores condiciones de vida es necesario promover cambios de hábitos en cuanto a generación y separación de residuos sólidos y a acciones que eviten la cría del mosquito transmisor del dengue, y que pocas veces requieren de la mejora del espacio público. En cambio, en las áreas con peores condiciones de vida las medidas deben tender a resolver y mejorar aquellas situaciones inherentes tanto al ámbito familiar como al espacio público cuya cercanía a los hogares potencia el avance del mosquito. La mejora de las condiciones de vida de los grupos vulnerables resulta un paso previo e imprescindible antes de exigir a esas familias un cambio de hábito. Sólo cuando las personas puedan asumir su derecho a decidir sobre su cotidianidad y proyecto de vida, podrán operar en la elección e implementación de sus hábitos.

El control de esta epidemia en el aglomerado Gran San Miguel de Tucumán debe asociarse con la superación de las desigualdades. Esto, lejos de ser una mala noticia para quienes ven dificultoso -y hasta imposible- eliminar las injusticias sociales, obliga a organizarnos para pensar cómo detenerlas y revertirlas colectivamente.

### BOX: Derribando creencias y aclarando verdades

- **Creencia:** *Ae. aegypti* pica durante la noche. **Verdad:** este es un mosquito diurno, es decir, su mayor actividad ocurre durante las horas del día, coincidiendo con el periodo de mayor actividad humana. En la noche, el mosquito que aparece comúnmente es del género *Culex*, que no transmite dengue, aunque puede producir otras patologías y problemas dermatológicos.
- **Creencia:** *Ae. aegypti* es el mosquito que zumba en los oídos. **Verdad:** las hembras de esta especie son silenciosas y suelen alimentarse de las partes bajas del cuerpo de su huésped (*i.e.* piernas y pies), aunque sino se alimentó lo suficiente lo hará en cualquier horario y en cualquier lugar del cuerpo. En cambio, el mosquito del género *Culex* suele zumar y picar en cualquier región corporal.
- **Creencia:** el ciclo de vida de *Ae. aegypti* está relacionado a aguas limpias y claras y/o muy contaminadas. **Verdad:** este mosquito necesita la presencia de materia orgánica disuelta en el agua como estímulo para la eclosión de los huevos, como alimento para las larvas, y para la selección de criaderos por parte de las hembras grávidas. Sin embargo, no es común encontrar a esta especie desarrollándose en aguas con exceso de materia orgánica como cloacas, resumideros con aguas jabonosas y aguas en putrefacción.
- **Creencia:** *Ae. aegypti* se cría en los cursos de agua como ríos, canales y lagunas. **Verdad:** el mosquito no prolifera en los cursos de agua en sí, sino en los residuos sólidos urbanos (microbasurales)

acumulados adentro y en los márgenes de canales o en meandros de los ríos, siempre que éstos se encuentren asociados con ámbitos domiciliarios.

- **Creencia:** si fumigamos los hogares erradicamos al mosquito *Ae. aegypti*. **Verdad:** la aplicación domiciliaria de productos químicos para tratar de controlarlo no es una herramienta recomendada. Además, no es eficaz dado que puede generar resistencia por parte del mosquito, es adversa para el ambiente y afecta a otros seres vivos (*i.e.*, arañas, sapos) que, a su vez, pueden ser sus depredadores. Las aplicaciones químicas intradomiciliarias sólo son recomendadas cuando se realizan por los sistemas sanitarios con maquinaria especializada para mitigar los brotes epidémicos (*i.e.* de dos a tres veces máximo).
- **Creencia:** las fumigaciones que realizan los municipios en los espacios públicos son efectivas para eliminar el mosquito *Ae. aegypti*. **Verdad:** los productos normalmente usados son venenos adulticidas piretroides de contacto aplicados a ultra bajo volumen (ULV), que están activos mientras dure la suspensión química, sin afectar

a los mosquitos que se encuentren refugiados, ni a los huevos o larvas. Para que la fumigación sea efectiva (*i.e.* la mayor efectividad alcanzable es del 30%), debe realizarse en el interior de los domicilios con la termoniebla ULV. Las aplicaciones con mochilas comunes o con avionetas fumigadoras resultan ineficaces porque producen una gota grande que decanta al momento de ser aplicada sin interceptar al mosquito.

- **Creencia:** limpiando las superficies de los hogares con lavandina y vinagre, desmalezando y utilizando periódicamente insecticidas eliminamos al mosquito *Ae. aegypti*. **Verdad:** la única medida efectiva para controlar este mosquito y la consecuente propagación del dengue, es eliminar los potenciales criaderos y focos de proliferación mediante un manejo adecuado de los recipientes que acumulan agua (*i.e.* residuos sólidos urbanos). Es importante prestar atención a los estados inmaduros del mosquito, especialmente a los huevos, ya que pueden producir reinfestaciones de adultos luego de un control exitoso o el reinicio del ciclo al restablecerse las condiciones óptimas de temperatura y precipitaciones.

## BIBLIOGRAFÍA

Boldrini, P.; del Castillo, A.; Malizia, M. (2014). Condiciones de vida y fragmentación socio-espacial en el aglomerado Gran San Miguel de Tucumán (NOA). *Revista de Estudios Socioterritoriales. Revista de Geografía*, 15, 15-43.

Borge de Prada, M; Rodríguez-Sosa, M. A.; Vásquez-Bautista Y. E.; Guerrero, K. A. y Alarcón-Ebal, P. M. (2018). Mosquitos (Diptera, Culicidae) de importancia médica asociados a residuos sólidos urbanos en Jarabacoa, República Dominicana. *Salud Jalisco*, 5, 20-27.

Malizia, M. y Boldrini, P. (2018). Base de datos SIG, sobre la base de trabajo de campo e Instituto Provincial de Vivienda y Desarrollo Urbano de la Provincia de Tucumán. Tucumán, Argentina.

Ministerio de Salud de la Nación (2020). Boletín integrado de vigilancia N° 494, Semana Epidemiológica 16. Dirección Nacional de Epidemiología e información estratégica, Ministerio de Salud de la Nación Argentina. Buenos Aires, Argentina.

Observatorio de Fenómenos Urbanos y Territoriales (2017). Microbasu-

rales a cielo abierto en el Área Metropolitana de Tucumán sobre la base de Córdoba. Tucumán, Argentina.

Observatorio Nacional para la Gestión de Residuos Sólidos Urbanos (2016). Mapas críticos nacionales en gestión de residuos urbanos. Ministerio de Ambiente y Desarrollo Sustentable, Buenos Aires, Argentina.

Paolasso, P. y Longhi, F. (2018). Introducción. En P. Paolasso; F. Longhi y G. Velázquez (coord.), *Desigualdades y fragmentación territorial en la Argentina durante la primera década del siglo XXI* (pp. 15-23). Buenos Aires: Imago Mundi.

Rodríguez, G. A.; Diaz Briz, L. M.; Direni Mancini, J. M.; Fuenzalida, A. D.; Claps, G. L.; Quintana, M. G. (2018). Distribution of risk for arboviruses transmitted by *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae) in San Miguel de Tucumán. *Biocell* 43(1), 44.

Secretaría de Medio Ambiente de la Provincia de Tucuman (2020). Informe Técnico: metodología para la clasificación de vertederos de residuos sólidos urbanos. Secretaría de Medio Ambiente de la Provincia de Tucuman, Argentina.

# MONÓXIDO DE CARBONO



## EVALUACIÓN DE MARCADORES INFLAMATORIOS, SÍNDROME METABÓLICO Y MEDICIÓN DE ÍNTIMA CAROTIDEA EN PACIENTES OBESOS INFANTO JUVENILES

### EVALUATION OF INFLAMMATORY MARKERS, METABOLIC SYNDROME, HEPATIC STEATOSIS AND MEASUREMENT OF CAROTID INTIMA IN OBESE JUVENILE PATIENTS

Autores: Fernández Alonso, A<sup>1</sup>; Bichara, L<sup>1</sup>; Chahla, R<sup>2</sup>; Chaila, Z<sup>3</sup>; Dupuy, M<sup>1</sup>; Elias, A<sup>4</sup>; Ginés, M. S<sup>1</sup>; Graiff, O<sup>5-7</sup>; Granito, S<sup>1</sup>; Guerrero, C<sup>1</sup>; Maurizi, M<sup>5</sup>; Simesen de Bielke, G<sup>3</sup>; Bazán de Casella, C<sup>1</sup>.

Institución: <sup>1-5</sup> Servicio Endocrinología Hospital del Niño Jesús Tucumán. SIPROSA. <sup>2-5</sup> Ministerio de Salud Pública Tucumán SIPROSA. <sup>3-5</sup> CACE Centro de Análisis Clínicos y Especializados Tucumán. <sup>4</sup> Cátedra de Estadística Facultad de Bioquímica, Universidad Nacional de Tucumán. <sup>5</sup> Consejo de investigaciones de la Universidad Nacional de Tucumán. Facultad de Medicina. <sup>6</sup> Servicio Diagnóstico por imagen Hospital del Niño Jesús Tucumán SIPROSA.

No declaran conflictos de intereses con relación al trabajo

Mail: alfonsinafernandezalonso@gmail.com

#### RESUMEN.

La obesidad constituye un riesgo para la salud, su incidencia se triplicó en los últimos 30 años. Está asociada a insulinoresistencia, dislipemia, hipertensión arterial y diabetes tipo 2. La prevalencia de Síndrome Metabólico (SM) en adolescentes obesos es del 28,7%. La obesidad produce un estado inflamatorio sistémico crónico. Niveles elevados de factores inflamatorios y aumento del espesor medio íntimo carotideo (EMIC) aumentan el riesgo de eventos aterotrombóticos y la progresión de la enfermedad cardiovascular. Objetivos: Evaluar factores inflamatorios, síndrome metabólico (criterios Federación Internacional Diabetes) y esteatosis hepática no alcohólica en pacientes con obesidad. Evaluar EMIC como marcador de riesgo cardiovascular temprano. Pacientes y métodos: Estudio exploratorio descriptivo de corte transversal duración 12 meses. Muestra: 41 pacientes entre 6 y 15 años con obesidad. Se evaluó: antropometría y perfil lipídico, hepático, glucemia, insulina, PCR ultrasensible, fibrinógeno, alfa 2 macroglobulina, haptoglobina. Se realizó ecografía hepática y medición de EMIC con equipo ESAOTE Mylab 50 xvision, transductor convex multifrecuencia de 3-6 MHz y transductor lineal de 8-12 MHz. Se tuvieron en cuenta valores referencia de EMIC obtenidos de 9 pacientes normales con edades similares al grupo estudiado (EMIC:  $0,25 \pm 0,14$ ). Se utilizó test de Levene para comparación de Varianzas y test T para medias al 5%. Resultados: 57% de sexo femenino. 51% con SM y 68% con triglicéridos elevados. 71% con PCR > 1. 60% con esteatosis hepática, de los cuales el 10% presentó transaminasas alteradas. 12% fibrinógeno elevado; el 100% apolipoproteína y haptoglobina negativas. Los pacientes con SM tenían diferencia significativa con los pacientes sin SM en: EMIC (promedio  $\pm$  SD =  $0,41 \pm 0,12$ ;  $p=0,024$ ), HDL (promedio  $\pm$  SD =  $7,89 \pm 1,72$ ;  $p=0,004$ ) triglicéridos (promedio  $\pm$  SD =  $149,42 \pm 10,69$ ;  $p=0,002$ ). Al relacionarse multivariadas se observa mayor EMIC en pacientes con SM y PCR > 1. Conclusión: La PCR es un factor de riesgo inflamatorio asociado a IMC (índice masa corporal) elevado y SM. Se registró mayor prevalencia de SM que la reportada en la bibliografía consultada. El aumento del espesor medio íntimo se relaciona de manera significativa con la presencia de SM. La determinación de moléculas marcadoras de estado inflamatorio y medición de EMIC contribuiría a implementar estrategias para prevenir el riesgo cardiovascular, hepático y metabólico desde la infancia.

#### SUMMARY.

The obesity constitutes a health risk, represents one of the main public health problems, incidence tripled in the last 30 years. Is associated with risk of factors like insulin resistance, dyslipidemia, high blood pressure and type 2 diabetes. The prevalence of metabolic syndrome (MS) in obese adolescents is 28.7%. Obesity produces a chronic systemic inflammatory state. Elevated levels of inflammatory factors and increased mean intimal carotid thickness (IMTC) would increase the risk of atherothrombotic events and contribute to the progression of cardiovascular disease. Objectives: Evaluate inflammatory factors, metabolic syndrome (according to International Diabetes Federation) and non-alcoholic liver steatosis in obese patients. Evaluate carotid IMT as an early cardiovascular risk marker. Patients and methods: Descriptive cross-sectional exploratory study for 12 months. Consider 41 obese patients both sexes between 6-15 years old. Evaluated: anthropometry and determinations of lipid and liver profile, blood glucose, insulin, ultrasensitive CRP, fibrinogen, alpha 2 macroglobulin, haptoglobin. Hepatic ultrasound and measurement of carotid IMT with ESAOTE Mylab 50 xvision equipment. Reference values of carotid IMTC obtained from 9 normal patients ages range were taken into account similar to the group of children studied (IMTC:  $0.25 \pm 0.14$ ). Results: From 41 studied patients, 57% were female. 51% presented MS and 68% elevated triglycerides. CRP > 1 was found in 71% of cases. Hepatic steatosis was observed in 60%, which only 10% had altered transaminases. 12% presented high fibrinogen and in the total of patients apolipoprotein and haptoglobin were negative. Patients with MS had a significant positive difference in the IMTC ( $X = 0.41 \pm 0.12$ ;  $p 0.024$ ), HDL ( $X 37.89 \pm 1.72$ ;  $p 0.004$ ) triglycerides ( $X 149.42 \pm 10.69$ ;  $p 0.002$ ) in relation to patients without MS. Conclusion: CRP is an inflammatory risk factor associated with elevated BMI and MS. There was a higher prevalence of MS in our study than the bibliography consulted. The increase in the average intimal thickness is significantly related to the presence of MS and CRP > 1. The determination of marker molecules of an inflammatory state and measurement of carotid IMT would contribute to the implementation of strategies to prevent cardiovascular, hepatic and metabolic risk since childhood.

**PALABRAS CLAVE:** Síndrome metabólico, PCR, EMIC, obesidad

**KEY WORDS:** Metabolic syndrome, CRP, IMTC, obesity

## INTRODUCCIÓN

La obesidad representa un problema de salud pública cada vez más importante. Su incidencia aumenta año tras año. Se caracteriza por "una acumulación anormal o excesiva de grasa corporal que puede ser perjudicial para la salud". Es crónica, su causa es multifactorial y, en la mayoría de los casos, se presenta con exceso de peso. La Organización Mundial de la Salud (OMS) la categorizó como enfermedad en 1997.<sup>1-2</sup>

La genética es, sin duda, un factor importante condicionante para la obesidad infantil. La probabilidad de que un niño con uno de sus padres obesos se convierta en un adulto obeso es tres veces mayor que en los que no tienen padres obesos. Sin embargo, los niños obesos, en general, reflejan interacciones complejas de la genética con otros factores sociales y culturales, económicos, y medioambientales que afectarán a la ingesta y al gasto de energía. El desequilibrio entre ellos es el factor determinante de las altas tasas de obesidad. Los cambios culturales y ambientales relacionados con la inactividad física en las sociedades contemporáneas asociadas a un modelo tecnológico que genera patrones de conducta pasiva se transforman en importantes factores de riesgo.<sup>3</sup>

Cuanto más cerca de la edad adulta persista la obesidad, mayor es el riesgo de mantenerla durante la adultez, lo cual enfatiza la importancia de su prevención, detección y tratamiento en edades tempranas.<sup>4-5</sup>

La obesidad incrementa el riesgo de diabetes tipo 2, Síndrome metabólico, enfermedad cardiovascular, dislipidemia, hipertensión arterial, cálculos hepáticos, algunos tipos de cáncer; y también provoca importantes consecuencias psico-sociales.<sup>6</sup>

A partir de la década de los ochenta, aparecieron en la literatura médica, estudios en los que se alerta sobre la presencia de complicaciones y comorbilidades antes consideradas propias de los adultos, en los niños y adolescentes obesos.

Hay numerosos trabajos publicados sobre Síndrome Metabólico durante la edad pediátrica. Cook et al<sup>6</sup> establecieron una definición pediátrica del Síndrome metabólico (SM), adaptando los criterios establecidos por el Panel III de Tratamiento de Adultos (Adult Treatment Panel III; ATP III). El 28,7% de adolescentes con obesidad presentaban SM, 6,1% aquellos con sobrepeso y solo 0,1% los que presentaban un IMC < Pc 85.<sup>7</sup>

El SM se ha relacionado con el aumento en plasma del factor activador del plasminógeno, fibrinógeno, concentraciones elevadas de proteína C reactiva (PCR), e incremento en la expresión del factor de necrosis tumoral alfa. Como así también disminución en la concentración de adiponectina, una citoquina producida exclusivamente por el tejido adiposo con serias implicancias en el desarrollo de la enfermedad cardiovascular.<sup>8</sup>

El tejido adiposo como órgano endocrino ejerce sus acciones a través de las denominadas adipocitoquinas, que incluyen hormonas, enzimas, factores inmunológicos e inflamatorios. El tejido adiposo visceral es secretor de adipocitoquinas determinando una mayor atracción de células inflamatorias, las que aumentan la lipólisis y disminuye la adipogénesis.<sup>8-9</sup>

En los últimos años varios estudios han sugerido que la obesidad está relacionada a un proceso inflamatorio subclínico, caracterizado por la elevación de los niveles plasmáticos de citoquinas proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), interleuquina 6 (IL-6) y de proteínas de fase aguda tales como la PCR.<sup>6-7</sup>

Algunas citoquinas sintetizadas por el tejido adiposo visceral como TNF- $\alpha$ , IL-1 e IL-6 estimulan la formación de PCR, un importante marcador de inflamación.<sup>8</sup> La PCR es un factor de riesgo cardiovascular independiente que está asociado al IMC y a la Resistencia Insulínica. Además, participa activamente en el proceso de aterogénesis induciendo la expresión endotelial de diversas moléculas (ICAM-1, VCAM-1, MCP-1 y selectinas) y actúa como regulador en la producción de Óxido Nítrico.

La a-2 Macroglobulina es una proteína de origen hepático, un inhibidor de proteasas y en los pacientes con hígado graso no alcohólico, se ha asociado con resistencia a la insulina y con el proceso de Fibrogénesis.<sup>10</sup> La haptoglobina, otra proteína de síntesis hepática, también disminuye su concentración durante la fibrogénesis.<sup>10-11</sup>

En un estudio realizado por nuestro grupo en Tucumán en el año 2009 se encontraron niveles aumentados de PCR en los niños con sobrepeso, relacionados con aumentos en la Circunferencia de cintura, IMC e insulinemia.<sup>11</sup>

Las enfermedades cardiovasculares son la primera causa de mortalidad en los países occidentales y en la actualidad explican por sí mismas más del 45% de las muertes en los países desarrollados.<sup>12-13</sup> La presencia de arterioesclerosis, caracterizada por un engrosamiento difuso e incremento de la rigidez arterial en la capa media e íntima de las arterias, son manifestaciones de la enfermedad cardiovascular. La aterosclerosis, una forma de arterioesclerosis, se inicia desde la infancia, y se demuestra por la presencia de estrías grasas y engrosamiento de la pared arterial en estudios patológicos realizados en niños.<sup>14-15</sup>

El ultrasonido de alta resolución ha demostrado ser un excelente método no invasivo para evaluar la disfunción endotelial, presente en todo el árbol arterial. Permite detectar cambios funcionales tempranos como la pérdida de la dilatación dependiente del endotelio y el engrosamiento o formación de pequeña placa. Ambas manifestaciones son marcadores de enfermedad arteriosclerótica subclínica y se asocian a varios factores de riesgo cardiovascular. La medición del espesor medio intimal carotídeo (EMIC) por ultrasonido es una herramienta útil, confiable, no invasiva, segura y económica para el diagnóstico y seguimiento de la enfermedad vascular.<sup>16</sup>

El espesor medio intimal se incrementa en la adolescencia, en los niños más altos, con mayor índice de masa corporal, en presencia de niveles más altos de presión arterial sistólica y también en sujetos fumadores.

En niños obesos entre los 9 a 16 años se ha encontrado un espesor medio intimal entre 0,37 - 0,46 mm, mayor al observado en niños sanos.<sup>17</sup> Al analizar los valores del espesor medio intimal carotídeo con la presión

arterial diastólica, se observó que a medida que aumenta el valor del espesor medio intimal, incrementa el valor de la tensión arterial diastólica; sin embargo no se observaron diferencias entre el espesor medio intimal carotídeo y el género, la clasificación nutricional y el aumento de la grasa corporal.<sup>18</sup>

Los conocimientos aportados por la biología molecular sobre las interacciones celulares en la pared vascular, explican en parte la génesis del aterosclerosis y la importancia trascendental de la célula endotelial en la defensa de la pared arterial. La identificación de pacientes con complicaciones vasculares en infancia y adolescencia ayudaría a reducir el riesgo cardiovascular de los mismos.<sup>19</sup>

Por todo lo expuesto se propuso iniciar esta investigación con el propósito de evaluar los determinantes de la disfunción endotelial tempranamente. Considerando que las intervenciones preventivas alcanzan un lugar preponderante; sobre todo cuando se focalizan en el manejo cotidiano de la alimentación, la actividad física y los hábitos de vida saludable en el microambiente familiar. Cuanto más temprano se intervenga sobre sus determinantes, más efectivos serán los resultados.<sup>6</sup>

## MATERIAL Y MÉTODO

Se realizó un estudio exploratorio descriptivo de corte transversal durante 12 meses. Se reclutaron 41 pacientes entre 6 y 15 años con obesidad, que concurrieron en forma ambulatoria al Servicio de Endocrinolo-

gía del Hospital del Niño Jesús y aceptaron participar firmando el padre o tutor el consentimiento Informado.

Para la evaluación clínica y antropométrica se confeccionó una historia clínica con datos de antecedentes familiares de Diabetes tipo 2, enfermedades cardiovasculares, dislipemias. Se realizó exhaustivo examen físico con evaluación de acantosis nigricans, xantelasma, acrocordones, estadios de Tanner. Antropometría: Peso (medido en kilogramo en balanza de pie mecánica), Talla (tallímetro de pared en centímetros), IMC, basado en la fórmula peso/talla<sup>2</sup>.

Se consideraron obesos pacientes con percentilo de IMC > 95, en relación a las gráficas establecidas por Sociedad Argentina de Pediatría. Circunferencia de cintura media: medida con cinta métrica inextensible en el punto medio entre el borde superior de la cresta iliaca y el borde inferior de la última costilla, de acuerdo a la tabla de referencia de Freedman y col. Para la medición de tensión arterial (sistólica y diastólica) se utilizó tensiómetro anerode y se extrapolaron datos a tablas de Sociedad Argentina de Pediatría para evaluar percentiles de acuerdo a la edad y sexo.

Se determinaron los siguientes parámetros bioquímicos por medio de extracción de sangre venosa con 12 horas de ayuno previo: Glucemia (mg/dl), colesterol total (mg/dl), triglicéridos (mg/dl), alanina aminotransferasa (ALT U/l), aspartato amino transferasa (AST U/l), glutamil transferasa (GGT U/L), 5 nucleotidasa (U/l), PCR Ultrasensible (mg/l) procesadas en equipo Architect C4000, Fibrinógeno Plasmático (mg/100ml) en coagulómetro Satélite Max, Haptoglobina (mg/dl) por Inmunoturbidimetría y a-2 macroglobulina (a-2MG mg/dl): Inmunodifusión radial (IDR).

El estudio imagenológico de hígado y del espesor medio intimal de carótida (EMIC) se realizó utilizando el Ecógrafo doppler ESAOTE Mylab 50 xvision, transductor convex multifrecuencia de 3-6 MHz y transductor lineal de 8-12 MHz del Hospital de Niño Jesús. Para elaborar valores de referencia normales del espesor de la media intimal carotídea, se consideró un grupo de 9 niños sin patologías previas en edades similares al grupo de estudio.

Se definió la presencia de Síndrome metabólico según los criterios de la Federación Internacional de Diabetes (FID): como la presencia de obesidad central más la existencia de 2 o más de los siguientes criterios: Triglicéridos mayor a 150 mg/dl, lipoproteínas de alta densidad (HDL) < 40 mg/dl, Hipertensión arterial > percentilo 97, glucosa > 100 mg/dl, cintura abdominal > Percentilo 90. Para el análisis estadístico, se utilizó test de Levene para comparación de Varianzas y test T para medias al 5% con el programa SPSS Versión 22.

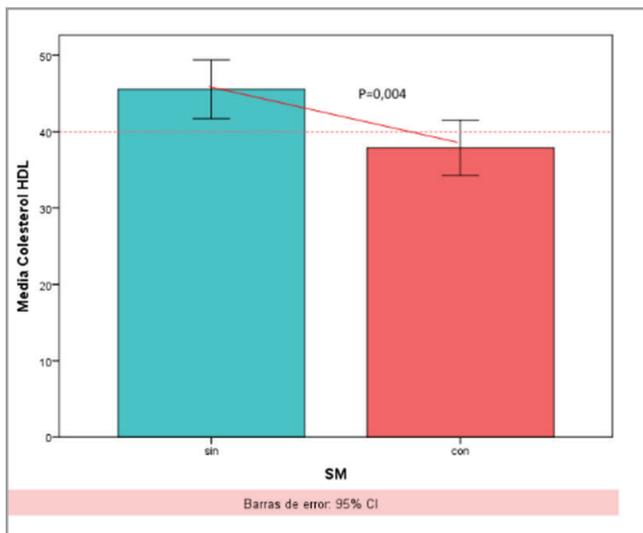
## RESULTADOS

Se estudiaron 41 pacientes obesos en edades comprendidas entre 6 y 15 años. El 57% correspondía a sexo femenino. La edad promedio del grupo en estudio  $11 \pm 2,1$  años. El 51% de los pacientes cumplieron con los criterios de la Federación Internacional de Diabetes para diagnóstico de Síndrome metabólico (SM). En relación al perfil lipídico, 68% (n=28) presentaron triglicéridos (TG) elevados y 46% (n=19) HDL menor a 40mg/dl. (Gráfico N°1 y N°2 respectivamente).

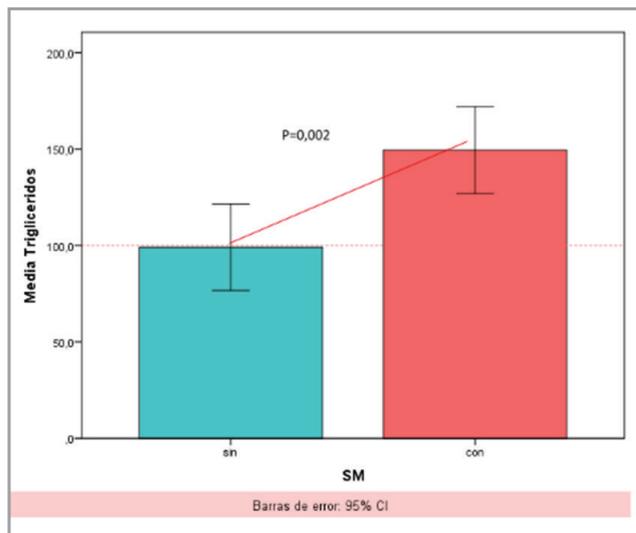


**0800-4444-999**  
Línea directa con el Ministerio de Salud Pública

 **Turnos**
 **Consulta de Expedientes**
 **Asesoramiento e Información**



**Gráfico 1.** Relación Colesterol HDL y Síndrome Metabólico. Los pacientes con SM presentaron valores inferiores de HDL con  $p=0,004$



**Gráfico 2.** Relación Triglicéridos y Síndrome metabólico. Los pacientes con SM presentaban triglicéridos más elevados  $p=0,002$

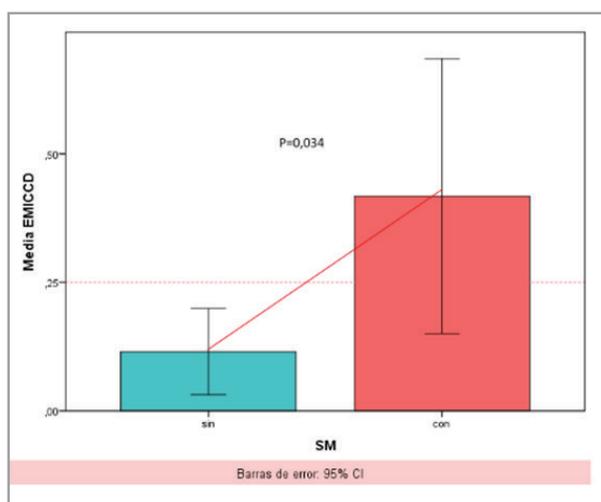
Al evaluar el índice TG/HDL (se consideró punto de corte normal  $< 2,3$ ) el 66% ( $n=27$ ) estaba alterado. Gráfico N°3.

		Descriptivos					
		N	Media	Desviación estándar	Error estándar	95% del intervalo de confianza para la media	
						Límite inferior	Límite superior
Colesterol HDL	PCR<1 y sin SM	7	41,88	4,413	1,668	37,78	45,94
	PCR<1 y con SM	5	39,40	8,264	3,696	29,14	49,66
	PCR>=1 y sin SM	10	47,90	9,122	2,885	41,37	54,43
	PCR>=1 y con SM	14	37,36	7,459	1,993	33,05	41,66
	<b>Total</b>	<b>36</b>	<b>41,44</b>	<b>8,510</b>	<b>1,418</b>	<b>38,56</b>	<b>44,32</b>
Triglicéridos	PCR<1 y sin SM	7	89,571	53,1348	20,0830	40,430	138,713
	PCR<1 y con SM	5	143,400	65,3131	29,2089	62,303	224,497
	PCR>=1 y sin SM	10	111,100	37,8459	11,9047	84,170	138,030
	PCR>=1 y con SM	14	151,571	40,9328	10,9398	127,938	175,205
	<b>Total</b>	<b>36</b>	<b>127,139</b>	<b>50,8977</b>	<b>8,4830</b>	<b>109,918</b>	<b>144,360</b>
EMICCD	PCR<1 y sin SM	6	,1817	,25483	,10403	-,0858	,4491
	PCR<1 y con SM	4	,6350	,50422	,25211	-,1673	1,4373
	PCR>=1 y sin SM	10	,0750	,02068	,00854	,0602	,0898
	PCR>=1 y con SM	9	,3211	,40582	,13527	,0092	,6330
	<b>Total</b>	<b>29</b>	<b>,2507</b>	<b>,34751</b>	<b>,08453</b>	<b>,1185</b>	<b>,3829</b>
EMICCI	PCR<1 y sin SM	6	,1867	,30051	,12268	-,1287	,5020
	PCR<1 y con SM	4	,3150	,27671	,13835	-,1253	,7553
	PCR>=1 y sin SM	10	,0740	,02413	,00763	,0567	,0913
	PCR>=1 y con SM	9	,4089	,47506	,15835	,0437	,7741
	<b>Total</b>	<b>29</b>	<b>,2345</b>	<b>,33074</b>	<b>,08142</b>	<b>,1087</b>	<b>,3603</b>
TG/HDL	PCR<1 y sin SM	7	2,1488	1,26376	,47766	,9798	3,3174
	PCR<1 y con SM	5	3,9140	2,41562	1,08030	,9146	6,9134
	PCR>=1 y sin SM	10	2,3480	,79918	,25272	1,7763	2,9197
	PCR>=1 y con SM	14	4,2129	1,50018	,40094	3,3467	5,0790
	<b>Total</b>	<b>36</b>	<b>3,2519</b>	<b>1,68811</b>	<b>,28135</b>	<b>2,6808</b>	<b>3,8231</b>

**Gráfico 3.** Relación de SM, PCR con HDL, TG, EMIC e Índice TG/HDL. Se observaron diferencias significativas en los promedios de colesterol HDL ( $p=0,018$ ), TG ( $p=0,028$ ); EMICCD ( $p<0,034$ ) y en TG/HDL ( $p=0,006$ ) se aplicó ANOVA y postes Tukey al 5%.

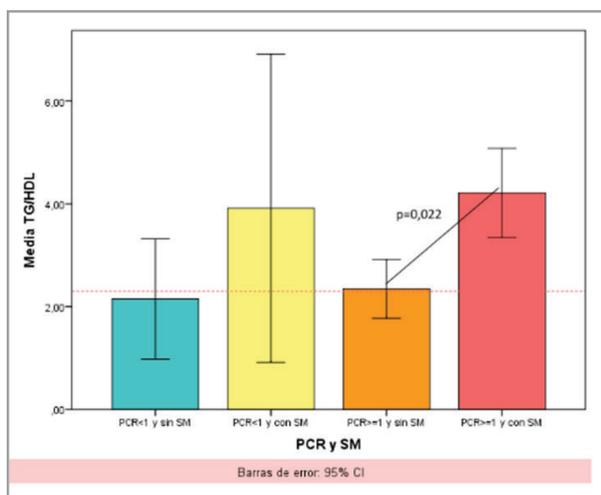
En la evaluación ecográfica hepática el 60% (n=23) presentó esteatosis hepática, representando casos leves el 26%, moderados el 21% y severos el 13%. Solamente el 10% de los pacientes con esteatosis presentó transaminasas alteradas, sin presentar relación directa con el grado de severidad. En el 71% de los pacientes (n=29) se encontró la PCR (proteína C reactiva) con valores patológicos (>1 mg/l). Solo en el 12% de los niños se determinó fibrinógeno elevado; y en el total de los pacientes la apolipoproteína y haptoglobina resultaron normales.

En relación a la medición del espesor medio intimal carotídeo (EMIC) los niños que cumplían con criterios de SM, presentaban mayor espesor que aquellos que no lo tenían  $p=0,034$  (Gráfico N°4).



**Gráfico 4.** Relación EMIC con SM. Los pacientes con SM presentaron mayor EMIC con  $p=0,034$

Los pacientes con SM tenían diferencia significativa con los pacientes sin SM en: EMIC promedio  $\pm$ SD=0,41 $\pm$ 0,12;  $p=0,024$ , HDL (promedio  $\pm$ SD=7,89 $\pm$ 1,72;  $p=0,004$ ) triglicéridos (promedio  $\pm$ SD=149,42 $\pm$ 10,69;  $p=0,002$ ). Al relacionarse multivariadas se observa mayor EMIC en pacientes con SM y PCR>1. Gráfico N°5



**Gráfico 5.** Relación Índice TG/HDL, PCR, y SM. La presencia de síndrome metabólico determinó aumento más significativo en el índice TG/HDL que en aquellos pacientes que no lo presentaban. Como así también un aumento mayor si coexiste con PCR patológica  $p=0,022$

## DISCUSIÓN

La obesidad central en etapa pediátrica se relaciona estrechamente a factores de riesgo como resistencia a la insulina, dislipemia, persistencia de la obesidad en la edad adulta, hipertensión arterial y diabetes tipo 2.

El proceso inflamatorio subclínico que genera eleva los niveles plasmáticos de citoquinas proinflamatorias, y proteínas de fase aguda como la proteína C reactiva (PCR). Actualmente está demostrado que la PCR es un factor de riesgo inflamatorio asociado a IMC elevado y SM, que incrementa el riesgo cardiovascular.

Son numerosos los trabajos publicados sobre Síndrome Metabólico (SM) durante la edad pediátrica. Cook y colaboradores establecieron una definición pediátrica del SM, adaptando los criterios establecidos por el Panel III de Tratamiento de Adultos. Cuando los sujetos estudiados padecen obesidad o sobrepeso la prevalencia es del 28,7% y 6,1% respectivamente y del 0,1% en aquellos con IMC < Pc 85. Al considerar nuestro grupo de estudio obtuvimos una prevalencia de SM más elevada, del 51%, en niños obesos con respecto a la reportada en el estudio previamente mencionado.

Por otro lado, el uso del índice TG/HDL tiene elevada evidencia como valor predictivo en pediatría para evaluar insulinoresistencia. Una publicación demostró que cuando dicha relación superó el valor de 2,0, se asoció con diversos factores de riesgo metabólico-cardíaco e incluso probó la utilidad para identificar niños con riesgo de elevación de ALT e hipertrofia concéntrica de ventrículo izquierdo.<sup>22-23</sup> Nuestros pacientes en un 66% presentaron este índice patológico (valor de referencia normal <2,3). Índice de gran utilidad ya que permite de manera simple, confiable y económica valorar la resistencia a la insulina en población de niños y adolescentes, con muy buena especificidad y moderada sensibilidad.<sup>23</sup>

El aumento del espesor medio intimal se relaciona de manera significativa con la presencia de SM. La determinación de moléculas marcadoras de estado inflamatorio y la medición de EMIC contribuirían a implementar estrategias para prevenir el riesgo cardiovascular, hepático y metabólico desde la infancia.

La aterogénesis comienza en la niñez temprana y existe una fuerte asociación entre los niveles elevados de LDL en adultos jóvenes y el riesgo subsecuente de enfermedad arterial coronaria.<sup>24</sup>

Algunos autores como Litwin y col. reportaron que los niños obesos tienen un significativo incremento del EMIC en comparación con controles sanos. Sin embargo, se debe destacar que la obesidad usualmente no sólo está relacionada con anomalías metabólicas, sino que se adicionan en muchas oportunidades otras patologías como HTA primaria.<sup>20</sup>

En un estudio realizado en el Hospital Garrahan en 2011, se estudiaron 43 niños obesos 9 a 16 años y encontraron un espesor medio intimal entre 0,37 - 0,46 mm, mayor al observado en niños sanos<sup>17</sup>. En nuestro trabajo se obtuvieron medidas similares con un EMIC promedio 0,41 $\pm$ 0,12mm. Pudiendo correlacionar resultados.

La medición del EMI permite describir el proceso de los cambios en la pared arterial debido a aterosclerosis y puede proveer información no sólo en los pacientes de riesgo, sino también en la población aparentemente sana. Este método no invasivo tiene múltiples aplicaciones clínicas,

preventivas (determinando poblaciones de mayor riesgo cardiovascular) a las de orientación terapéutica en pacientes pediátricos con alto riesgo por procesos ateroscleróticos.

La determinación de moléculas marcadoras del estado inflamatorio y la medición de EMIC contribuirían a implementar estrategias para prevenir el riesgo cardiovascular, hepático y metabólico desde la infancia.

## AGRADECIMIENTOS

A la Fundación Infantil de Endocrinología del NOA (FIDENOA) por el Subsidio otorgado para la realización del estudio y el apoyo brindado para la ejecución y al Laboratorio CACE (Centro de Análisis Clínicos y Especializados) por las determinaciones bioquímicas realizadas.

Este estudio fue financiado en forma parcial por un subsidio otorgado por el Consejo de Investigación de la Universidad Nacional de Tucumán (CIUNT).

## BIBLIOGRAFÍA

- 1- Bereket A, Zeynep A. Current status of childhood obesity and its associated morbidities in Turkey. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2012; 4:1-7.
- 2- Hirschler V, Oestreicher K, Maccallini G, Aranda C. Relationship between obesity and metabolic syndrome among Argentinean elementary school children. *Clin Biochem* 2010; 43:435-41.
- 3- Cesani MF, Luis MA, Torres MF, et al. Overweight and obesity in school-children from Brandsen and its relationship with socio-environmental characteristics of residence. *Arch Argent Pediatr* 2010; 108: 294-302
- 4- Han JC, Lawlor DA, Kimm SY. Childhood obesity. *Lancet* 2010; 375(9727):1737-48.
- 5- Hirschler V, Maccallini G, Calcagno M, Aranda C, Jadzinsky M. Waist Circumference identifies primary school children with metabolic syndrome abnormalities. *Diabetes Technol Ther* 2007; 9:149-57.
- 6- Cook S, Weitzman M, Auinger P, Nguyen M, Dietz Wh. Prevalence of a Metabolic Syndrome Phenotype in adolescents: Findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 157:821-827, 2003
- 7- Kapiotis S, Holzer G, Schaller G, et al. A proinflammatory state is detectable in obese children and is accompanied by functional and morphological vascular changes. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006; 26:2541-6.
- 8- Ferranti S, Mozaffarian D. The perfect storm: obesity, adipocyte dysfunction, and metabolic consequences. *Clin Chem* 2008; 54:945-55.
- 9- Cachofeiro V, Miana M, Martin-Fernandez B, de las Heras N, Lahera V. Obesidad, inflamación y disfunción endotelial. *Rev Esp Obes* 2006; 4:195-204.
- 10- Rizvi AA. Inflammation markers as mediators of vasculo-endothelial dysfunction and atherosclerosis in the metabolic syndrome. *Chin Med J* 2007; 120:1918-24.
- 11- Carrizo T, Díaz EI, Velarde MS, Prado MM, Bazán MC, Abregú AV. Tumor necrosis factor- $\alpha$  in a children population with overweight. *Medicina (B Aires)*. 2013;73(4):310-4.
- 12- Herder C, Schneitler S, Rathmann W, et al. Low-grade inflammation, obesity, and insulin resistance in adolescents. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:4569-74.
- 13- Arnaiz P, Villarroel L, Barja S, Godoy I, Cassis B, Domínguez A. La presión arterial es un importante marcador de aterosclerosis subclínica en niños. *Rev Med Chile.* 2012; 140:1268-75.
- 14- Bel Comós J, Murillo Valles M. Obesidad y síndrome metabólico. *Protoc Diagn Ter Pediatr.* 2011; 1:228-35.
- 15- Raitakari OT, Juonala M, Kähönen M, Taittonen L, Laitinen T, Mäki-Torkko N, et al. Cardiovascular risk factors in childhood and carotid artery intima-media thickness in adulthood: the Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *JS.JAMA.* 2003; 290(17):2277---83.
- 16- E. Fajardo, J. Castro y Yeimi Espesor medio intimal carotídeo en niños escolares y su relación con factores de riesgo cardiovascular Alfonso Jáuregui, Camargo Universidad Militar Nueva Granada, Facultad de Medicina, Bogotá, Colombia. 24 nov 2015.
- 17- Bravo M, Collado L, Dardanelli E, Araújo MB, Lipsich J, Moguillansky S. Medición ecográfica del espesor medio-intimal carotídeo en pacientes pediátricos con obesidad, hipercolesterolemia familiar y diabetes tipo 1. *RAR.* 2012;76(1):55-61.
- 18- A. Espinoza, C. Bagés, C. Le Roy, C. Castillo Grosor de íntima media carotídea en niños sanos por técnica ecográfica computarizada. *Rev Chil Pediatr.* 82 (1) (2011), pp. 29-34
- 19- Simsek E, Balta H, Balta Z, Dallar Y. Childhood obesity-related cardiovascular risk factors and carotid intima-media thickness. *Turk J Pediatr.* 2010;52(6):602---11.
- 20- Litwin M, Niemirska A. Intima-media thickness measurements in children with cardiovascular risk factors. *Pediatr Nephrol.* 2009; 24:707--19.
- 21- Arnaiz P, Acevedo M. Arterioesclerosis subclínica, factores de riesgo cardiovascular clásicos y emergentes en niños obesos chilenos. *Rev Chil Pediatr* 2007; 78 (2): 135-142.
- 22- Di Bonito P, Moio N, Scilla C, Cavuto L, Sibilio G, Sanguigno E, Forziato C, Saitta F, Iardino MR, Di Carluccio C, Capaldo B. Usefulness of the High Triglyceride-to-HDL Cholesterol Ratio to Identify Cardiometabolic Risk Factors and Preclinical Signs of Organ Damage in Outpatient Children. *Diabetes Care* 2012, 35:158-162.
- 23- Aranguren M, Proietti A, Soutelo J, Migliano M, Honfi M, Musso C, Graffigna M, Berg G. Marcadores de insulinoresistencia y Adiponectina en estudiantes adolescentes con síndrome metabólico. *Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes.* 2011,45:8-13.
- 24- Pyörälä K, Laakso M, Uusitupa M. Diabetes and atherosclerosis: an epidemiologic view. *Diabetes Metab Rev* 1987; 3:463-524

## MARCADORES TEMPRANOS HEMODINÁMICOS Y BIOQUÍMICOS PARA RIESGO METABÓLICO EN NIÑOS CON ANTECEDENTES DE RETARDO DE CRECIMIENTO INTRAUTERINO

EARLY HEMODYNAMIC AND BIOCHEMICAL MARKERS FOR METABOLIC RISK IN CHILDREN WITH A BACKGROUND OF INTRAUTERINE GROWTH RESTRICTION.

Autores: Peral de Bruno, M.<sup>1,2</sup>; Marañón, R. O.<sup>1</sup>; Joo Turoni, C.<sup>1</sup>; Bichara, L.<sup>3</sup>; Chahla, R.<sup>4</sup>; Chaila, Z.<sup>5</sup>; Simesen, G.<sup>5</sup>; Cristiani, J.<sup>1</sup>; Elías, A.<sup>6</sup>; Graiff, O.<sup>6,7</sup>; Bazán de Casella, C.<sup>3</sup>

Instituciones: <sup>1</sup>Cátedra de Fisiología de la Facultad de Medicina, INSIBIO, CONICET, UNT. <sup>2</sup>Dirección de Investigación en Salud – Ministerio de Salud de Tucumán, <sup>3</sup>Servicio Endocrinología Hospital del Niño Jesús Tucumán, <sup>4</sup>Ministerio de Salud Pública Tucumán SIPROSA, <sup>5</sup>CACE Centro de Análisis Clínicos y Especializados Tucumán, <sup>6</sup>Cátedra de Estadística Facultad de Bioquímica, Universidad Nacional de Tucumán, <sup>7</sup>Consejo de investigaciones de la Universidad Nacional de Tucumán, Facultad de Medicina UNT, <sup>8</sup>Servicio Diagnóstico por imagen Hospital del Niño Jesús Tucumán SIPROSA.

Mail: mperal0150@gmail.com

Colaboradores Médicos: Carolina Guerrero, Susana Granito, Silvia Ginés, Mariana Dupuy y Alfonsina Fernández Alonso. Servicio de Endocrinología del Hospital del Niño Jesús Tucumán.

### RESUMEN.

El bajo peso al nacer (BPN) se asocia a riesgo cardiovascular y metabólico futuro. Sin embargo, no existen marcadores tempranos, hemodinámicos y bioquímicos, en niños con BPN que ayuden a prevenir las complicaciones posteriores al nacimiento. Mas aún, existe escasa evidencia sobre la relación de la función vascular y su asociación con el BPN y alteraciones metabólicas como posibles marcadores tempranos. **Objetivo:** Estudiar variables bioquímicas, antropométricas y hemodinámicas en niños con antecedentes de BPN. **Métodos:** En niños de 7 años de edad, de ambos sexos, con y sin antecedentes de BPN (BPN, n=17 vs grupo control, n=5), que concurren al Hospital del Niño Jesús (Tucumán) se hicieron las siguientes determinaciones: peso, talla, índice de masa corporal (IMC), y perímetros de cuello y cintura. Se midió las presiones arteriales sistólica (PAS), diastólica (PAD) y media (PAM) y la frecuencia cardíaca (FC). Se evaluó la función endotelial (FE) por método no invasivo de hiperemia reactiva. Además, se determinó el perfil lipídico, glucemia, insulinemia y resistencia a la insulina. **Resultados:** El grupo BPN presentó una importante tendencia de aumento de peso (grupo control: 23±1 kg vs BPN: 31±3 kg; p=0.09; percentil de 15 y 85 respectivamente), aunque sin significancia estadística. Similarmente, no se encontró diferencias en talla, IMC, perímetros de cuello y cintura. En ambos grupos el percentil de PA fue <95. Sin embargo, BPN presentó mayor PAS (grupo control: 85±1 mmHg vs BPN: 97±1; p<0,05), PAD (grupo control: 52±1 mmHg vs BPN: 61±1; p<0,05) y PAM, sin diferencias en la FC. BPN presentó menor FE comparado a los controles (p<0.05). Además, se observó una correlación positiva entre el BPN con la PAS y la FE. Finalmente, se observó una asociación entre la resistencia a la insulina y la PAS. **Conclusiones:** En los niños con BPN, hubo un aumento en los marcadores hemodinámicos de PAS, PAD, y PAM a pesar de estar en el percentil de la normalidad. Además, fue acompañado por una reducción en FE. Entre los marcadores bioquímicos, los niveles de insulina con una correlación positiva con TG mostraron verse afectados en las primeras etapas de la vida. Además, BPN se correlacionó positivamente con la PAS. Estos resultados sugieren que hay marcadores hemodinámicos y bioquímicos tempranos de riesgo cardiovascular y metabólico a futuro. Además, indica que la resistencia a la insulina podría desempeñar un papel en el aumento de la presión arterial en BPN. Futuros estudios son necesarios para la confirmación de estas observaciones y la implementación de alternativas terapéuticas a una edad temprana.

### SUMMARY.

Low birth weight (LBW) is associated with future cardiovascular and metabolic risk. However, there are no early, hemodynamic and biochemical markers in children with LBW that help prevent post-birth complications. Moreover, there is little evidence on the relationship between vascular function and its association with LBW and metabolic alterations as possible early markers. **Aim:** To study the biochemical, anthropometric, and hemodynamic parameters in children with a history of BPN. **Methods:** In children aged seven years, both sexes, with and without a history of LBW (LBW, n=17 vs. control group, n=5), who attend the Hospital del Niño Jesús (Tucumán) the following determinations were made: weight, height, body mass index (BMI), and neck and waist circumferences. Blood pressure was measured as systolic (SBP), diastolic (DBP), and mean arterial pressure (MAP), and also heart rate (HR) was registered. Endothelial function (EF) was evaluated by the non-invasive method of reactive hyperemia. Also, lipid profile, blood glucose, insulinemia, and insulin resistance were determined. **Results:** The LBW group presented an important trend of weight gain (control group: 23±1 kg vs. LBW: 31±3 kg; p=0.09; percentile of 15 and 85 respectively), although without statistical significance. Similarly, no differences were found in height, BMI, neck, and waist circumferences. In both groups, the BP percentile was <95. However, LBW had higher SBP (control group: 85±1 mmHg vs LBW: 97±1; p<0.05), DBP (control group: 52±1 mmHg vs LBW: 61±1; p<0.05) and MAP, with no differences in HR. LBW had lower EF compared to controls (p<0.05). In addition, a positive correlation was observed between LBW and SBP and EF. Finally, an association between insulin resistance and SBP was observed. **Conclusions:** In children with LBW, there was an increase in hemodynamic markers such as SBP, DBP, and MAP despite being in the percentile of normality. Besides, it was accompanied by a reduction in EF. Among biochemical markers, insulin levels and TG showed to be affected early in life. In addition, LBW was positively correlated with SBP and EF. These results suggest that there are early hemodynamic and biochemical markers for future cardiovascular and metabolic risk. Also, it indicates that insulin may play a role in the increases in blood pressure in LBW. Future studies are necessary for the confirmation of these observations and the implementation of therapeutic alternatives at an early age of life.

**PALABRAS CLAVE:** RCIU, síndrome metabólico, función endotelial, marcadores tempranos

**KEY WORDS:** IUGR, metabolic syndrome, endothelial function, early markers

## INTRODUCCIÓN

El bajo peso al nacer (BPN) se asocia a riesgo cardiovascular y metabólico futuro, especialmente, hipertensión arterial, síndrome metabólico y diabetes<sup>1,2,3,4</sup>. Sin embargo, a pesar del aumento de evidencia en esta área, existen pocos estudios sobre marcadores tempranos de riesgo metabólico en niños nacidos con bajo peso. Mas aún, pocos estudios abordan diferentes parámetros hemodinámicos y bioquímicos en etapas tempranas de la vida y su relación con el peso al nacer como posibles marcadores de riesgo a futuro.

Dentro de los parámetros hemodinámicos, la presión arterial es estudiada como un factor esencial entre los pacientes con bajo peso al nacer. Dentro de su etiología, Beker y colaboradores postularon que el bajo peso al nacer aumenta el riesgo cardiovascular después del nacimiento<sup>3</sup>. En este sentido, la función endotelial podría estar afectada en etapas tempranas de la vida de este grupo particular de recién nacidos.<sup>5</sup>

La función endotelial (FE) alterada está implicada de manera temprana en la fisiopatología de las enfermedades cardiovasculares (Dzau 2004). Además, las alteraciones de la respuesta vascular adaptativa se han asociado con eventos cardiovasculares<sup>6</sup>. Por lo tanto, la FE podría ser un indicador de pronóstico independiente de daño cardiovascular<sup>7</sup>.

En el presente, la evidencia respalda la efectividad de la medición de la FE mediante un método no invasivo<sup>8</sup>. En este sentido, nuestro grupo previamente estudió una población de adolescentes obesos con riesgo futuro de enfermedad cardiovascular<sup>9</sup>. Curiosamente, encontramos una disminución de FE sin cambios en la rigidez arterial, sugiriendo que la función vascular comienza a alterarse antes que la estructura vascular. Sin embargo, cual es el mecanismo por el cual el bajo peso al nacer afecta el endotelio del recién nacido no es claro hasta hoy.

Dentro de los factores de riesgo cardiovascular, se ha observado que la insulinoresistencia podría jugar un rol importante en el desarrollo de complicaciones cardiovasculares a futuro. Así, existe evidencia que la resistencia a la insulina podría aumentar la incidencia de síndrome metabólico y los eventos de infarto de miocardio en personas adultas que nacieron con bajo peso<sup>10</sup>.

En el presente trabajo, nosotros evaluamos marcadores de riesgo cardiovascular que podrían presentarse en etapas tempranas de la vida y su relación con el bajo peso al nacer. Por lo tanto, el objetivo del presente trabajo es estudiar variables antropométricas, hemodinámicas y la función endotelial en niños de 7 años edad y su relación con antecedentes de bajo peso al nacer.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Niños de 7 años con bajo peso al nacer (NB; n=17) sin patología asociada fueron reclutados en el Servicio de Endocrinología del Hospital del Niño Jesús en diciembre de 2019.

Todos los procedimientos del presente estudio fueron aprobados por el Comité de Investigación de la ética del Departamento de Investigación del Ministerio de Salud de Tucumán. Además, antes de cualquier procedimiento, todos los participantes proporcionaron el consentimiento informado por escrito través de sus padres o tutores.

### Variables antropométricas

Se estudió parámetros antropométricos: peso, talla, índice de masa corporal (IMC), perímetro de cuello y cintura. También, se interrogó sobre antecedentes familiares de factores de RCV (AFFRCV). Se comparó con un grupo control (n=5) sin BPN.

### Variables hemodinámicas

Se midieron la presión arterial sistólica (PAS), diastólica (PAD), presión arterial media (PAM) y frecuencia cardíaca (FC).

### Evaluación de la función endotelial

La función endotelial se evaluó mediante pletismografía, como describimos anteriormente<sup>9</sup>. Para registrar y medir las formas de onda, utilizamos un pletismógrafo conectado a un electrocardiógrafo (Dong Jiang 32A; Chine). Además, para estandarizar el registro del gráfico, el equipo se calibra de la siguiente manera: 1 mm a 0,1 mV de velocidad: 25 mm/seg. La respuesta hiperémica se obtuvo por vasodilatación mediada por flujo, como también describimos anteriormente<sup>9</sup>.

En resumen, se colocó un transductor fotoeléctrico en el dedo índice de la mano izquierda. Antes de comenzar la fase de grabación, se pidió a los pacientes que retuvieran la respiración durante 10 segundos (fase de preoclusión). Luego, el manguito del esfigmomanómetro se insuflaba hasta 50 mmHg por encima de la PAS por 5 minutos (fase de oclusión). Posteriormente, el manguito del esfigmomanómetro se desinfló, y después de 2 minutos, se requirieron otros 10 segundos de apnea (fase posterior a la oclusión).

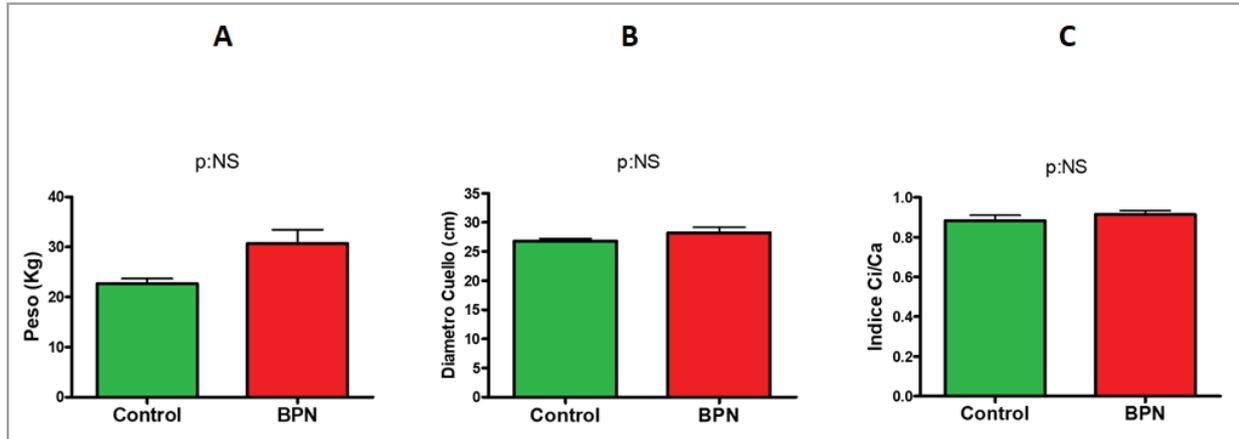
El registro obtenido de cada mujer fue escaneado para medir la amplitud de onda de pulso (tamaño del valle/pico) utilizando el software Image J 1.52a (Maryland, EE. UU.). Se promediaron diez ondas consecutivas en cada mujer de cada fase para comparar la preoclusión frente a la posoclusión (porcentaje).

### Análisis estadístico

Los datos se expresaron como la media  $\pm$  error estándar. Los valores de  $p < 0.05$  se consideraron estadísticamente significativos. Para el análisis estadístico y los gráficos se trabajó con los programas Statistical 5.0 y Graph-Pad Prism 5.02. Cuando fue necesario, se utilizaron la prueba t de Student o el coeficiente de correlación de Pearson.

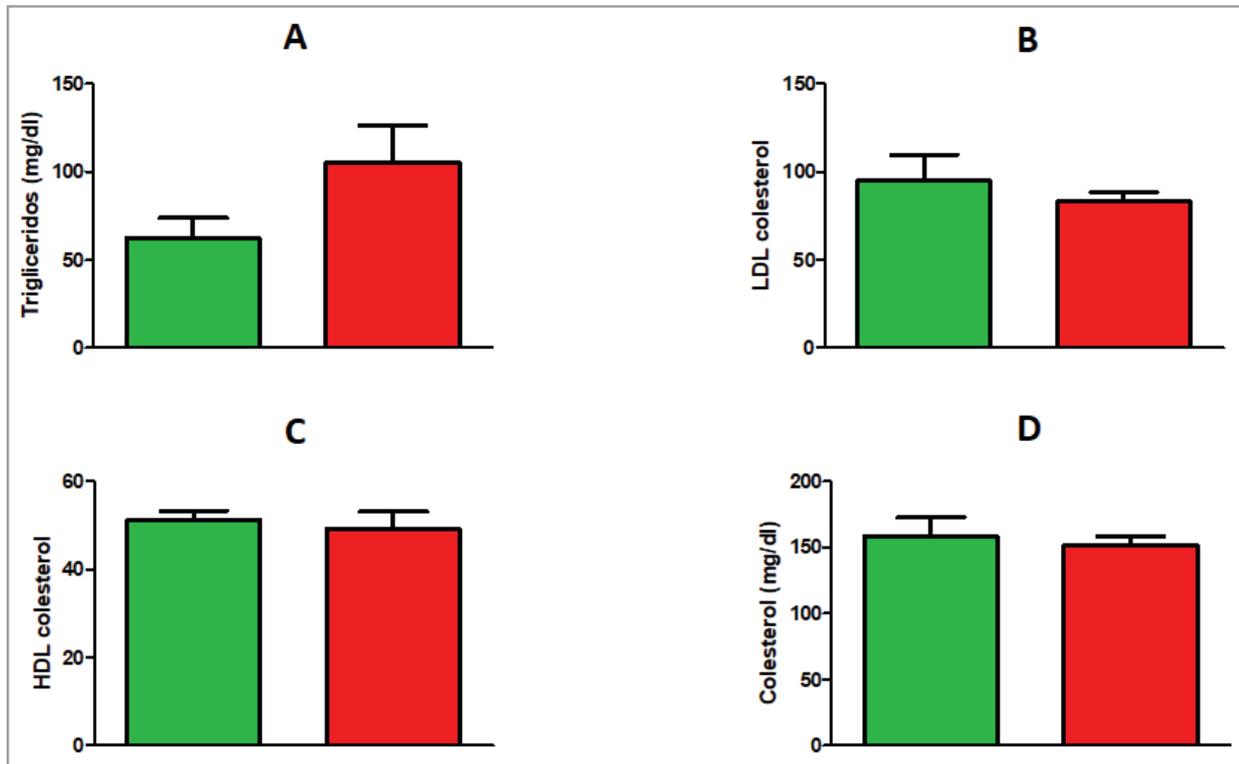
**RESULTADOS**

El grupo BPN presentó una tendencia de aumento de peso, aunque esta no fue estadísticamente significativa (Control:  $23 \pm 2$  vs BPN:  $31 \pm 2$  Kg.;  $p=0.09$ ; percentil de 15 y 85 respectivamente, Figura 1A). No se encontró diferencias en talla, IMC, perímetro de cuello y cintura (Figura 1B y 1C).



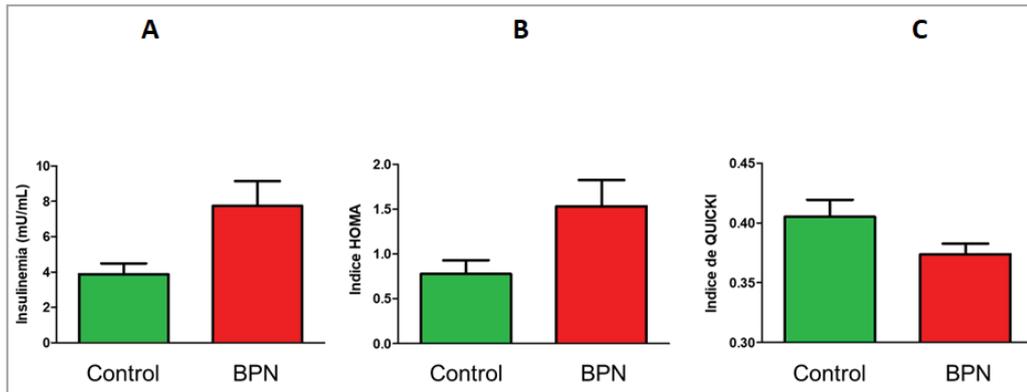
**Figura 1.** Peso (kg)(A), diámetro del cuello (cm)(B) e índice cintura/cadera (C) en niños con peso normal (Control) y con bajo peso al nacer (BPN). No se observó diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos (p:NS), Mann Whitney test para  $n < 30$ . Los datos fueron expresados por la media  $\pm$  error estándar.

En BPN, se observó un aumento significativo en los triglicéridos (Figura 2) pero no en LDL, HDL y colesterol total (Figura 2B, 2C y 2D).



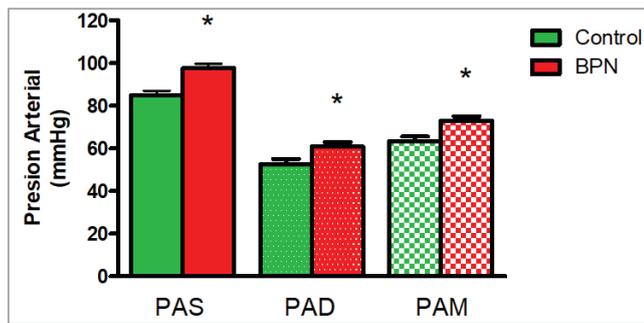
**Figura 2.** Triglicéridos (mg/dl) (A), LDL colesterol (mg/dl) (B), HDL colesterol (mg/dl)(C) y colesterol total (mg/dl)(D) en niños con peso normal (Control) y con bajo peso al nacer (BPN). No se observó diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos (p:NS), Mann Whitney test para  $n < 30$ . Los datos fueron expresados por la media  $\pm$  error estándar.

Además, se encontró una tendencia al aumento la insulina acompañado por resistencia a la insulina (Figura 3A, 3B y 3C).



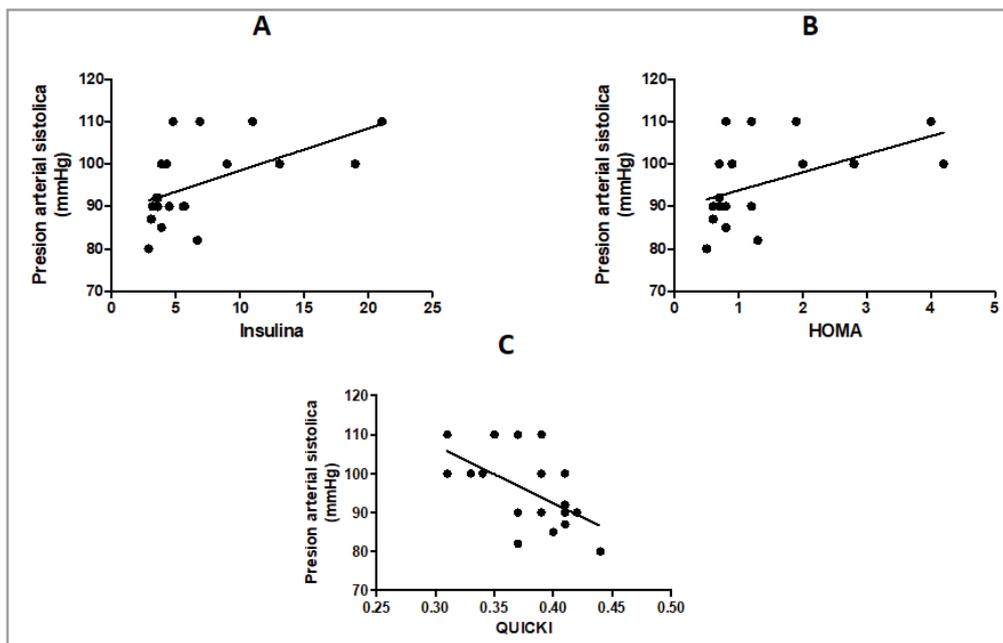
**Figura 3.** Insulinemia (mU/ml) (A), índice HOMA (B) e índice QUICKI (C) en niños con peso normal (Control) y con bajo peso al nacer (BPN). A pesar de observar una tendencia en aumento en los parámetros estudiados, no se observó diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos (p:NS), Mann Whitney test para  $n < 30$ . Los datos fueron expresados por la media  $\pm$  error estándar.

En ambos grupos el percentil de PA fue  $< 95$ , sin embargo, el grupo BPN presentó mayor PAS ( $p < 0,05$ ; Figura 4A), PAD ( $p < 0,05$ ; Figura 4B) y PAM ( $p < 0,05$ ; Figura 4C), sin diferencias en la FC (p:NS).



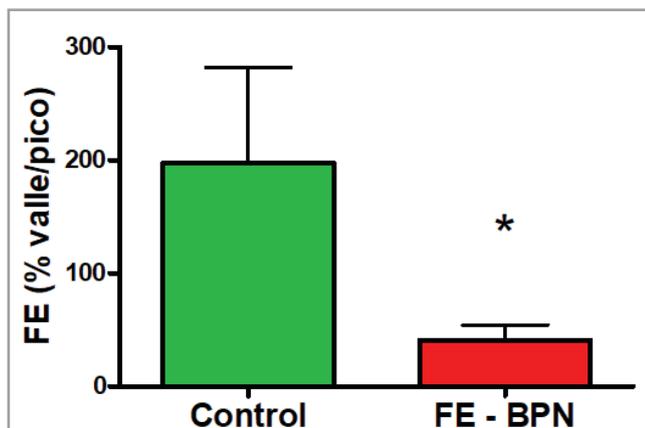
**Figura 4.** Presión arterial sistólica (PAS), presión arterial diastólica (PAD) y Presión arterial media (PAM) en niños con peso normal (Control) y con bajo peso al nacer (BPN). Se observó una diferencia estadísticamente significativa entre BPN y sus controles. \*:  $< p 0.05$  vs control. Mann Whitney test para  $n < 30$ . Los datos fueron expresados por la media  $\pm$  error estándar.

Tanto los valores de la insulina en plasma como los de resistencia a la insulina mostraron una correlación positiva con la PAS (Figura 5A, 5B y 5C).



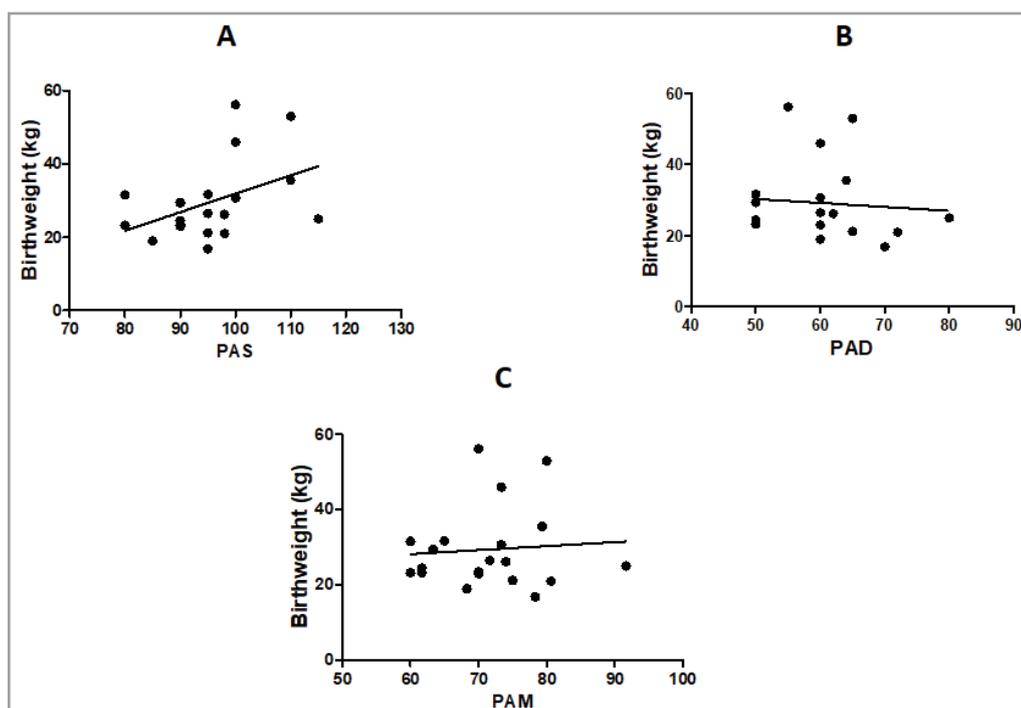
**Figura 5.** Correlación entre presión arterial sistólica con insulinemia (A), índice HOMA (B) e índice QUICKI (C) en niños con peso normal (Control) y con bajo peso al nacer (BPN). Se encontró una correlación positiva en PAS con insulinemia e índice HOMA, mientras que se encontró una correlación negativa con el índice QUICKI. (A: Pearson  $r: 0.5467$ , 95% CI:  $0.1373$  to  $0.7966$ , p value (two-tailed) =  $0.0126$ , B: Pearson  $r: 0.4886$ , 95% CI:  $0.05865$  to  $0.7656$ , p value (two-tailed) =  $0.0288$  y C: Pearson  $r: -0.5707$ , 95% CI:  $-0.8090$  to  $-0.1714$ , p value (two-tailed) =  $0.0086$ ).

BPN presentó disminución de la FE (Control:  $117 \pm 36\%$  vs BPN:  $40 \pm 13\%$ ;  $p < 0,05$ , Figura 6).



**Figura 6.** Estudio de la función endotelial (FE) en niños con peso normal (Control) y con bajo peso al nacer (BPN). Se observó una disminución estadísticamente significativa entre BPN y sus controles. \*: $p < 0.05$  vs control. Mann Whitney test para  $n < 30$ . Los datos fueron expresados por la media  $\pm$  error estándar.

Se encontró correlación entre BPN y PAS, sin embargo no se observó correlación entre BPN y PAD o PAM ( $p$ :NS, Figuras 7A, 7B y 7C).



**Figura 7.** Correlación entre el peso al nacer y la presión arterial sistólica (PAS)(A), la presión arterial diastólica (PAD)(B) y la presión arterial media (PAM)(C) en niños con peso normal (Control) y con bajo peso al nacer (BPN). Se encontró una correlación positiva solo entre BPN y PAS. (A: Pearson  $r$ :0.4331, 95% CI:0.001577 to 0.7286,  $p$  value (two-tailed) = 0.0499, B: Pearson  $r$ : -0.09246, 95% CI:-0.5041 to 0.3534,  $p$  value (two-tailed) 0.6902 y C: Pearson  $r$ : 0.08254, 95% CI: -0.3621 to 0.4966,  $p$  value (two-tailed) 0.7221).

## DISCUSIÓN

Los principales hallazgos del presente trabajo son: 1) Los niños con antecedentes de BPN presentaron factores de riesgo cardiovascular a futuro comparados a los niños sin antecedentes, 2) La función endotelial, PAS, PAD y la PAM, se encontraron dentro del percentil  $< 95$ , sin embargo, se observó un aumento estadísticamente significativo en las presiones arteriales de BPN comparado a sus controles, 3) Se observó una tendencia hacia la hiperinsulinemia y resistencia a la insulina, sin embargo estos aumentos no llegaron a ser estadísticamente significativos, 4) La PAS presentó una correlación con el BPN y la resistencia a la insulina. El an-

tecedente de BPN impactaría sobre la FE elevando la PAS y PAD, aun encontrándose por debajo del percentil 95 y sugiriendo valores normales de PA. Estos datos indicarían que la alteración de los parámetros se encuentra en una fase temprana de la vida. A medida que la persona crece, comienza a manifestar las alteraciones cardiometabólicas por fuera del rango de normalidad hasta llegar al evento cardiovascular. En este sentido, Law y colegas indicaron que el aumento de la PA comienza durante la vida fetal y se proyecta desde la niñez hasta la persona adulta a través de un mecanismo de feedback positivo<sup>11</sup>. Más aún, Rich-Edwards y cole-

gas sugirieron que el bajo peso al nacer puede inducir a un mayor riesgo de infarto de miocardio y stroke<sup>12</sup>. En nuestro trabajo, los valores de PA se encontraron dentro del percentil de normalidad.

Los niños con BPN presentaron una FE reducida comparada a sus controles, sugiriendo que la disfunción endotelial estaría presente desde etapas tempranas de la vida. Sin embargo, aun no se sabe con certeza cual es el mecanismo por la cual se altera la FE y si esta se desarrolla durante la vida fetal. En este sentido, en un grupo de 44 niños de 9 años de edad, Norman y su grupo determinaron una correlación positiva entre el bajo peso al nacer y una vasoregulación alterada en términos de reserva vasodilatadora limitada en la circulación periférica y rigidez prematura de la arteria carótida<sup>13</sup>. Los autores sugieren que estas alteraciones se deberían entre otras cosas, al estrés hemodinámico alterado que afecta permanentemente la estructura y mecánica de las grandes arterias. Sin embargo, el mecanismo que induce estas modificaciones debe ser todavía dilucidado.

En el presente trabajo, hemos encontrado una tendencia importante hacia el aumento de la insulinemia y la resistencia a la insulina estudiada por los índices HOMA-IR y QUICKI, sugiriendo una posible alteración metabólica en etapas tempranas de la vida. Además, se encontró una correlación positiva entre estos parámetros con la PAS, sugiriendo un posible rol en el aumento de la presión arterial. Sin embargo, si la resistencia a la insulina juega un rol en este proceso es controversial y debe ser dilucidado. Diferentes estudios sugieren que, en niños con antecedentes

de muy bajo peso al nacer, la tasa de crecimiento intrauterino como así también la de crecimiento postnatal son determinantes independientes de una subsecuente sensibilidad y secreción de insulina<sup>14</sup>. Por otro lado, hay evidencia que las alteraciones de la insulina se asocian más con los niños de menor tamaño para su edad gestacional, que aquellos que nacieron con bajo peso<sup>15</sup>. Así, se requiere de más investigaciones para dilucidar esta controversia.

En resumen, los niños con BPN muestran una FE alterada que está relacionada con cambios tempranos en los factores de riesgo cardiovascular. A pesar de que parámetros antropométricos, de laboratorio y hemodinámicos permanecieron dentro de los límites normales en estos niños, las diferencias significativas encontradas para la presión arterial, función endotelial y triglicéridos podrían indicar alteraciones tempranas en esta población. Por otro lado, las posibles alteraciones de los parámetros metabólicos podrían sugerir intervenciones tempranas en el estilo de vida para prevenir el desarrollo de enfermedad cardiovascular futura.

## AGRADECIMIENTOS

El presente trabajo fue llevado a cabo por el valioso aporte de la Fundación Infantil de Endocrinología del NOA (FIDENOA), el Laboratorio CACE (Centro de Análisis Clínicos y Especializados). Además, este estudio fue financiado en forma parcial por un subsidio otorgado por el Consejo de Investigación de la Universidad Nacional de Tucumán (CIUNT).

## BIBLIOGRAFÍA

- 1- Fagerberg B, Bondjers L, Nilsson P. Low birth weight in combination with catch-up growth predicts the occurrence of the metabolic syndrome in men at late middle age: the Atherosclerosis and Insulin Resistance study. *J Intern Med* 2004;256(3):254–9.
- 2- Vielwerth SE, Jensen RB, Larsen T, Holst KK, Mølgaard C, Greisen G, et al. The effect of birthweight upon insulin resistance and associated cardiovascular risk factors in adolescence is not explained by fetal growth velocity in the third trimester as measured by repeated ultrasound fetometry. *Diabetologia* 2008;51(8):1483–92.
- 3- Barker DJP, Osmond C, Golding J, et al. Growth in utero, blood pressure in childhood and mortality from cardiovascular disease. *BMJ*. 1989;298:564–567.
- 4- Martyn CN, Barker DJP, Jespersen S, et al. Growth in utero, adult blood pressure and arterial compliance. *Br Heart J*. 1995;73:116–121.
- 5- Barker DJ, Gluckman PD, Godfrey KM, Harding JE, Owens JA, Robinson JS: Fetal nutrition and cardiovascular disease in adult life. *Lancet* 1993;41:38–41.
- 6- Laurent S et al. 2001. Aortic Stiffness Is an Independent Predictor of All-Cause and Cardiovascular Mortality in Hypertensive Patients. *Hypertension* 37: 1236–1241.
- 7- Laurent S et al. 2006. European network for non-invasive investigation of large arteries: Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J* 27: 2588–2605.
- 8- Kuvin J et al. 2003. Assessment of peripheral vascular endothelial

- function with finger arterial pulse wave amplitude. *Am Heart J* 146: 168–174.
- 9- Joo Taroni C, Maraño RO, Felipe V, Bruno ME, Negrete A, Salas N, Bazán de Casella MC, Peral de Bruno M. Arterial stiffness and endothelial function in obese children and adolescents and its relationship with cardiovascular risk factors. *Horm Res Paediatr*. 2013;80(4):281–6.
- 10- Smith CJ1, Ryckman KK1, Barnabei VM2, Howard BV3, Isasi CR4, Sar-to GE5, Tom SE6, Van Horn LV7, Wallace RB1, Robinson JG8. The impact of birth weight on cardiovascular disease risk in the Women's Health Initiative. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2016 Mar;26(3):239–45.
- 11- Law CM, de Swiet M, Osmond C, Fayers PM, Barker DJ, Cruddas AM, Fall CH: Initiation of hypertension in utero and its amplification throughout life. *BMJ* 1993; 306: 24–27.
- 12- Rich-Edwards JW, Stampfer MJ, Manson JE, Rosner B, Hankinson SE, Colditz GA, Willett WC, Hennekens CH: Birth weight and risk of cardiovascular disease in a cohort of women followed up since 1976. *BMJ* 1997; 315: 396–400.
- 13- Martin H, Hu J, Gennser G, Norman M: Impaired endothelial function and increased carotid stiffness in 9-year-old children with low birthweight. *Circulation* 2000; 102: 2739–2744.
- 14- Bazaes R, Alegria A, Pittaluga E, Avila A, Iñiguez G, Mericq V: Determinants of insulin sensitivity and secretion in very-low-birthweight children. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 1267–1272.
- 15- Law CM, Gordon GS, Shiell AW, et al. Thinness at birth and glucose tolerance in seven-year-old children. *Diabet Med*. 1995; 12:24–29.

## VITAMINA D, ENDOTELIO. FUNCIONES PROTECTORAS Y PREVENCIÓN DEL DAÑO CARDIOVASCULAR.

VITAMIN D, ENDOTHELIUM. PROTECTIVE FUNCTIONS IN THE PREVENTION OF CARDIOVASCULAR DAMAGE.

Autores: Alberstein R. A. <sup>1\*</sup>; Sánchez R. S. <sup>1,2</sup>; Joo Turoni C. <sup>1</sup>; Marañón R. <sup>1</sup>; Peral de Bruno M. <sup>1</sup>

Instituciones: <sup>1</sup>Instituto Superior de Investigaciones Biológicas (INSIBIO), CONICET. Cátedra de Fisiología, Departamento Biomédico-Fisiología, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Tucumán, Av. Roca 2070, San Miguel de Tucumán (4000), Argentina. <sup>2</sup>Instituto Superior de Investigaciones Biológicas (INSIBIO), CONICET, and Instituto de Biología "Dr. Francisco D. Barbieri", Facultad de Bioquímica, Química y Farmacia, Universidad Nacional de Tucumán, Chacabuco 461, San Miguel de Tucumán (T4000LI), Argentina.

Mail: arielalberstein@yahoo.com.ar

### RESUMEN.

La vitamina D se encuentra presente en muchos alimentos y también se puede obtener de la piel por fotólisis no enzimática, la vitamina D circula unida a una proteína transportadora y recibe dos hidroxilaciones, una a nivel hepático y otra a nivel renal, transformándose así en la vitamina activa. En los últimos años la hipovitaminosis se observó, según estudios, en un 40% a un 50% de las poblaciones de diferentes regiones siendo esto un problema de salud pública. En los últimos años surgieron estudios de investigación básica que alteraban la absorción de la vitamina D por las células blanco, así como estudios que experimentaban los efectos de la dieta con bajo contenido de esta vitamina, en los modelos en estudio se observaron patologías cardiovasculares, siendo aquí el punto de partida para evaluar la suplementación en la población y estudiar la fisiopatología de la hipovitaminosis D y el daño de órgano blanco cardiovascular.

### SUMMARY.

The vitamin D is present in a variety of foods and can also be obtained from the skin by non-enzymatic photolysis. Then vitamin D circulates binded to a specific transport protein and receives two hydroxylations, one at the liver level and one at the renal level, thus transforming in an active vitamin. In recent years hypovitaminosis was observed, according to different studies, in 40% to 50% of populations in different regions, which implies a public health problem. In recent years appeared numerous basic research studies and studies in humans which altered the absorption of vitamin D by target cells that demonstrated the effects of hypovitaminosis on cardiovascular pathologies. This was the starting point of the studies of supplementation effects in the population, and the research in the pathophysiology of hypovitaminosis D in the damage of cardiovascular system.

**PALABRAS CLAVE:** Endotelio, Receptor de Vitamina D, Vitamina D, suplementación, Enfermedades cardiovasculares

**KEY WORDS:** IUGR, metabolic syndrome, endothelial function, early markers

### INTRODUCCIÓN

El endotelio vascular es un tejido de origen mesodérmico, que está formado por una única capa de células planas que recubren la superficie interna del sistema vascular. Existen autores que lo describen como un órgano que actúa de manera endocrina, autocrina y paracrina y que es imprescindible para mantener la homeostasis vascular (Furchgott RF y col-1980). Esta ubicación estratégica le permite regular el pasaje de sustancias entre ambos compartimentos y de secretar diversas sustancias vasoactivas. Las células regulan el flujo de nutrientes, moléculas con actividad biológica como así también células sanguíneas. Esta función de "compuerta" del endotelio es posible gracias a la presencia de receptores de membrana para diversas moléculas (Gimbrone MA y cols-1993 y 1995) como factores de crecimiento, proteínas; metabolitos (NO y serotonina) y hormonas (endotelina-1).

Las células endoteliales altamente especializadas y dinámicas son capaces de adaptar su estado funcional a diversos estímulos; tanto de tipo

físico relacionados al estrés mecánico ocasionado por el flujo sanguíneo, la presión arterial o la distensión de la pared, como del tipo químico; debido a la acción de sustancias vasoactivas, lo que constituye parte de la función del endotelio vascular.

El endotelio también cumple un rol fundamental en la regulación del flujo sanguíneo, esto se da gracias a la capacidad de las células endoteliales quiescentes de mantener una superficie antitrombótica que facilita el transporte de las células y del plasma a través del sistema vascular. Cuando se produce shear estrés o un proceso inflamatorio este ambiente se modifica, tornándose protrombótico y antifibrinolítico (Badimón L y col – 2002).

A los fines de estimar la indemnidad del endotelio y su función en el daño de órgano blanco de numerosas patologías cardiovasculares que se asocian a disfunción endotelial se usan marcadores bioquímicos que

se correlacionan con la clínica del paciente. Estos marcadores de función endotelial son: factor von Willebrand (vWF), receptores 1 y 2 del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF), VEcadherin, CD31o PECAM entre otros (Augustin HG y col – 1994)

**Enzimas endoteliales:**

Se han identificado tres isoformas de la enzima productoras de óxido nítrico (ON) las denominadas óxido nítrico sintetiza (NOS), estas son: NOS inducible (iNOS), NOS neuronal (Nnos) y NOS endotelial (eNOS). Las eNOS y nNOS se expresan de manera constitutiva en en el endotelio, células musculares lisas vasculares y en el nervio, la iNOS requiere de estímulos extracelulares específicos para su expresión. El óxido nítrico (NO) que se genera por la vía constitutiva participa en procesos fisiológicos o reguladores, en cambio NO formado por la vía inducible participa en procesos inmunes, inflamatorios y de disfunción endotelial, (Benavides Trujillo-2017)

Se ha observado que la vitamina D está involucrada en múltiples funciones, entre ellas la función endotelial. Se cree que esta estaría vinculada con en el metabolismo del NO. Recientemente se ha publicado en diferentes artículos el hallazgo del receptor de la vitamina D (VDR) en tejidos no relacionados con el metabolismo fosfocálcico, otorgando a la vitamina D funciones denominadas “no cálcicas” (Jacqueline S y col 2012), como la que se hipotetiza en la célula endotelial. Ver Figura N°1

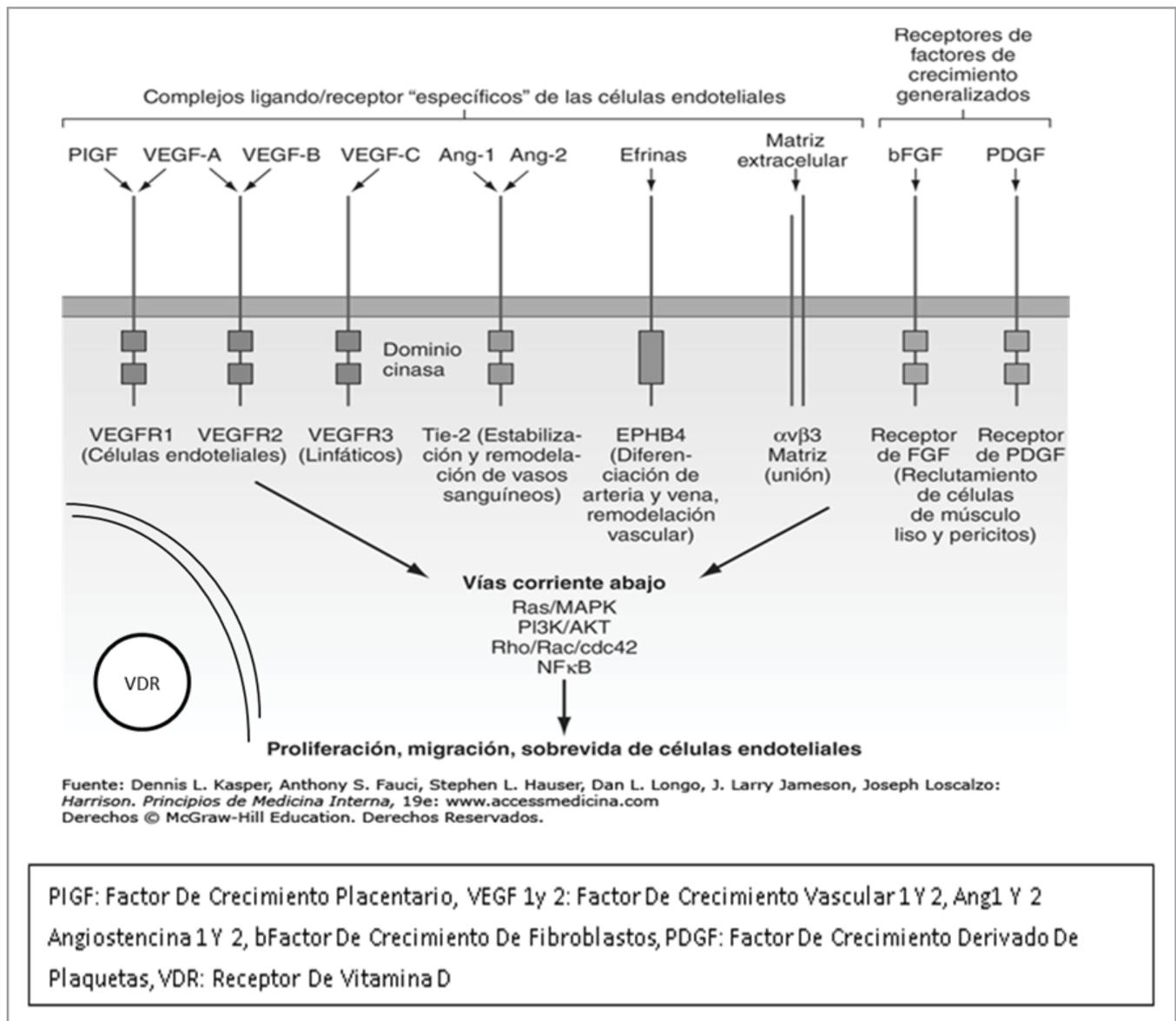


Figura 1. Esquema del Endotelio Vascular

En el ciclo metabólico de la vitamina D, podemos observar como esta puede venir de los alimentos y absorberse en el intestino o bien originarse en la piel, como resultado de la fotólisis no enzimática, podemos ver las dos hidroxilaciones, tanto hepática como renal y su llegada a la célula blanca Figura N°2.

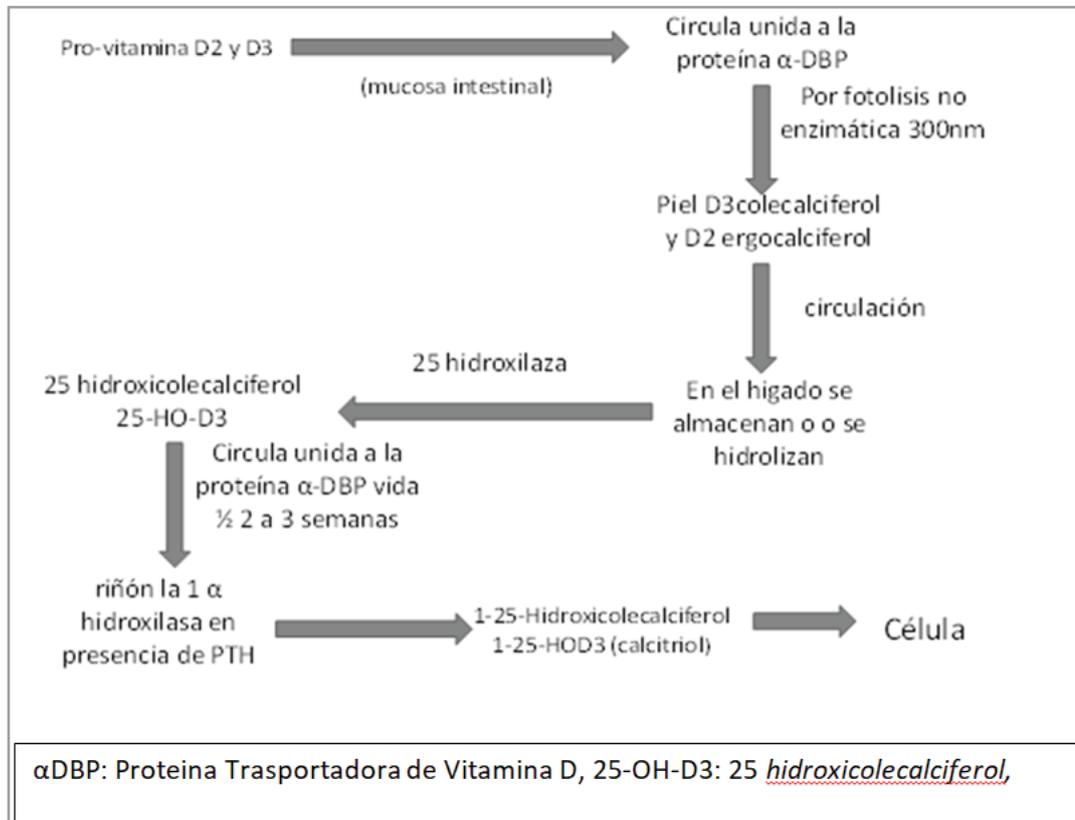


Figura 2. Esquema del metabolismo de la vitamina D.

La vitamina D es trasladada por una proteína transportadora específica, de esta forma llega a las células que poseen el gen para la α hidroxilasa (la última hidroxilación que necesita para transformarse en vitamina D activa), este gen codifica para la enzima de ubicación mitocondrial, una vez que recibe esta última modificación se transforma en su forma activa y puede actuar en su célula blanca. Ver Figura N°3 (Ajibade, BA y col-2012)

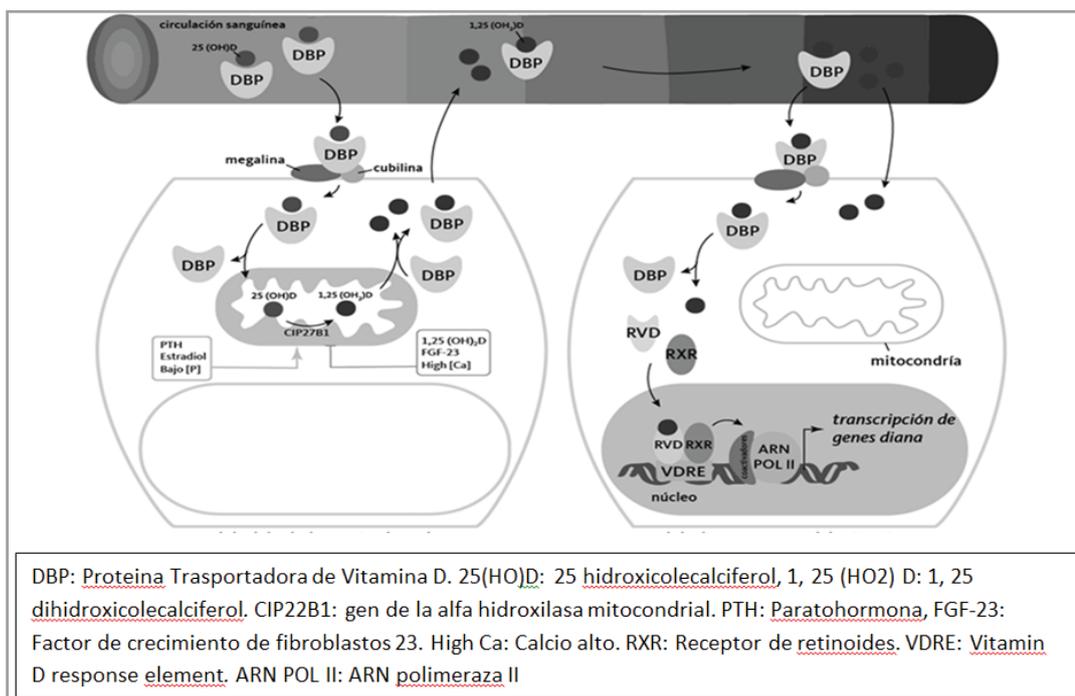
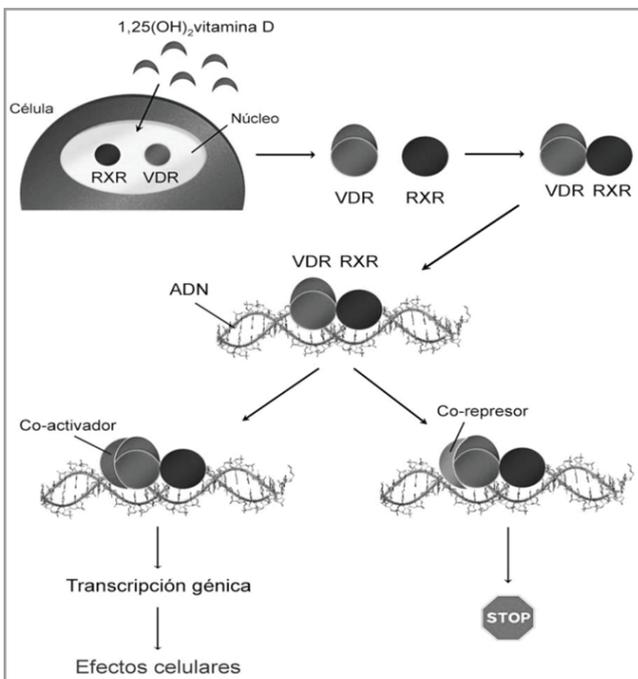


Figura 3. Esquema del mecanismo de activación de la vitamina D a nivel subcelular.

La vitamina D en su proceso de síntesis y variedad de funciones biológicas como el crecimiento celular, la apoptosis, la angiogénesis, la diferenciación y la regulación del sistema inmunológico, son ejemplos de sus denominadas acciones no cálcicas. Esta vitamina participa en un sinfín de procesos; se ha comprobado la asociación entre el déficit de vitamina D y muchas enfermedades agudas y crónicas, incluyendo alteraciones en el metabolismo del calcio, algunos cánceres, la diabetes tipo 2, la enfermedad cardiovascular, función endotelial y enfermedades infecciosas (Ozlem Tarcin y col-2017) (Duarte Mote-2017).

La activación de la expresión génica, por efecto del receptor de la vitamina D (VDR) y el receptor de retinoides (RXR), los receptores de los retinoides son receptores de la vitamina A y análogos no específicos y se encuentra en el núcleo. Ambos desde su localización nuclear donde se unen para formar el complejo VDR-RXR inician la expresión de genes variados dependiendo del tipo celular donde actúen, Figura N°4 (Paul L y col 2004).



**Figura 4.** Mecanismo de acción del Receptor de la Vitamina D, VDR.

En el intestino y el riñón, regulan genes que dan lugar a transportadores y bombas de calcio y fósforo para mantener el balance de estos dos iones en nuestro cuerpo. En el esqueleto, ayudan a la formación de nuevas células para la regeneración del hueso. En el colon (intestino grueso) intervienen en el metabolismo de las sales biliares. En la piel son importantes para la diferenciación de los queratinocitos y el desarrollo de los folículos pilosos. Además, la 1,25 hidroxivitamina D aumenta la expresión de su propio receptor, VDR, lo que asegura su efecto biológico, también se cree que actúa en otros tejidos, donde cumple funciones no cálcicas, como ya lo expresamos previamente, en el endotelio se cree que estaría involucrada en la producción de óxido nítrico (ON) lo que regularía la presión arterial. También actúan en la estimulación y reclutamiento de células progenitoras endoteliales con el siguiente fenotipo: CD34, CD45, CD31, FLK-1, VE-caderina, von Willebrand y el antígeno de los monocitos CD14, esto hace que las mismas tengan un origen común con las células hematopoyéticas, por una fuerte expresión de es el CD 45 en su mebra-

na (Sameena S. Khan. 2005) Las mismas células se diferencian en dos subtipos con funciones diversas, por lo cual las mismas están presentes ante diferentes requerimientos endoteliales.

### Epidemiología de la hipovitaminosis D

La hipovitaminosis D es un problema mundial con gran impacto en la salud pública. Numerosos estudios epidemiológicos han evidenciado su elevada frecuencia en diferentes poblaciones. En Argentina la Guía de la Federación Argentina de Sociedades de Endocrinología Sobre Diagnóstico, Prevención y Tratamiento de la Hipovitaminosis D da los siguientes valores de referencia: La deficiencia de vitamina D a aquellos de 25 hidroxivitamina D (25OHD) <20ng/ml, sabiendo que se sugieren como óptimos valores que se encuentren por encima de >30ng/ml. En un estudio realizado en una población de estudiantes de medicina de las Islas Canarias, se estudiaron 103 alumnos en los cuales un 50 % presentaron deficiencia de vitamina D sin diferencia entre hombres y mujeres, se consideró hipovitaminosis a valores menores 30 ng/d, (Esther González Padilla y col 2011) En estudios realizados en jóvenes de EEUU encontraron un 40% a un 50% de hipovitaminosis D, (Ozlem Tarcin y col-2009). Por otro lado, demostraron en un estudio hecho en Italia una deficiencia de vitamina D de alrededor del 40% de los pacientes, 66 eran diabéticos y presentaron además deficiencia de vitamina D (Giancarlo Isaia y col 2001). En otro análisis epidemiológico, en el cual trabajaron con población de afroamericanos y blancas caucásicas con edades de 25 a 60, se determinó que hubo mayor hipovitaminosis en la población caucásica que en la población afroamericana, la hipovitaminosis fue más evidente en la población adulta que la joven y fue marcada en las mujeres jóvenes caucásicas. En el trabajo no se detalla lo que ellos consideraron hipovitaminosis, (David Martins y col 207). Otro grupo italiano estudiaron adolescentes de ambos sexos y de diferentes etnias encontrando mayor hipovitaminosis en adolescentes caucásicos y más en mujeres (Francesco Vierucci y col 2014). En la Argentina es comparable a la de otros países siendo esta de un 35% a un 40%. La vitamina D se encuentra en los aceites de pescado, los pescados como sardina, atún y salmón son los alimentos que más concentran vitamina D, otras fuentes son los lácteos (leche, queso, yogurt, mantequilla, crema de leche) y la yema de huevo. Otras fuentes vegetales son palta, germen de trigo y champiñones. Es también fundamental la exposición solar. Es probable que la mala alimentación y la escasa exposición a la luz solar generen que la mitad de las poblaciones estudiadas aproximadamente (40% al 50%) presenten hipovitaminosis D.

### Estado actual sobre el conocimiento de los efectos no cálcicos de la vitamina D

Antes de comenzar a plantear los trabajos científicos es importante mencionar la presencia de receptores de Vitamina D en diferentes tejidos lo cual lleva a proponer hipótesis para diversas patologías, como las neoplásicas, las enfermedades autoinmunes, y enfermedades cardiovasculares (Ozlem Tarcin y col 2009).

### Mutación Del Receptor De La Vitamina D

Presentan un trabajo donde hace referencia a la deficiencia de vitamina D y su asociación a efectos no cálcicos como las patologías cardiovasculares. Ellos evaluaron el papel del receptor de vitamina D (VDR), al inicio del estudio y en presencia de angiotensina II, utilizando un VDR

knockout endotelial específico expresado por un gen murino. En ausencia de VDR endotelial, la relajación aórtica inducida por acetilcolina se vio significativamente afectada (relajación máxima, knockout de VDR endotelial específico = 58% versus control = 73%;  $P < 0.05$ ). Esto fue acompañado por una reducción en la expresión de eNOS y los niveles de fosfoproteína en aortas de los ratones knockout VDR específicos de endotelio. Aunque los niveles de presión arterial al inicio del estudio fueron comparables a las 12 y 24 semanas de edad, los ratones con VDR endotelial inactivado demostraron una mayor sensibilidad a los efectos hipertensivos de la angiotensina II en comparación con los ratones control (después de una infusión de 1 semana: knockout =  $155 \pm 15$  mm Hg versus control =  $133 \pm 7$  mm Hg;  $P < 0.01$ ; después de 2 semanas de infusión: knockout =  $164 \pm 9$  mm Hg versus control =  $152 \pm 13$  mm Hg;  $P < 0.05$ ). Al final de 2 semanas, la expresión del gen del miocardio sensible a la hipertrofia inducida por la administración de angiotensina II fue mayor en los ratones knockout VDR específicos del endotelio.

Estos resultados sugieren que el VDR endotelial juega un papel importante en la función de las células endoteliales y el control de la presión arterial e implica un papel potencial para los agonistas del VDR en el tratamiento de la enfermedad cardiovascular asociada con la disfunción endotelial. (Wei Ni y cols, 2014)

Adicionalmente para descifrar los mecanismos por los cuales 1,25 (OH) 2D3 regula el tono vascular sistémico y la función cardíaca, comentaremos un trabajo donde los ratones con VDR mutado fueron suplementados con calcio, fósforo y lactosa para mantener la homeostasis en metabolismo fosfocálcico y analizar los efectos no cálcicos de la Vitamina D disminuyendo lo que más se pueda el sesgo de la acción vinculada al calcio.

El siguiente trabajo utiliza ratones portadores de un receptor de vitamina D (VDR) mutante y funcionalmente inactivo. Para normalizar la homeostasis del calcio en ratones con VDR mutantes, se alimentó a los ratones de por vida con la llamada dieta de rescate enriquecida con calcio, fosfato y lactosa, variable que no tuvo en cuenta el estudio analizado previamente.

Aquí, informaron que los ratones mutantes VDR se caracterizan por una menor biodisponibilidad del vasodilatador óxido nítrico (NO) debido a la expresión reducida de la enzima eNOS la cual es clave, su déficit conduce a disfunción endotelial, aumento de la rigidez arterial, aumento de la impedancia de la aorta, remodelación estructural de la aorta, independientemente de los cambios en el sistema renina-angiotensina. Buscaron demostrar que 1,25 (OH) 2D3 es un regulador transcripcional directo de la eNOS (Olena Andrukhova y col, 2014). Estos trabajos demuestran la importancia de la señalización intacta del VDR en la preservación de la función endotelial. Numerosos autores han demostrado que la insuficiencia de vitamina D se asocia con hipertensión y otras patologías cardiovasculares.

La suplementación con vitamina D se observó en estudios clínicos, y en estudios básicos. A continuación, expondremos las ideas principales de algunos de ellos.

### Suplementación Con Vitamina D

La deficiencia de vitamina D es común y es causada principalmente por la falta de radiación ultravioleta B (UVB) por la exposición reducida al sol y la consiguiente limitación de la producción de vitamina D en la piel.

El sistema endocrino vinculado a la vitamina D regula aproximadamente el 3% del genoma humano. Los datos de observación respaldan el concepto de que la vitamina D está involucrada en la patogénesis de las enfermedades cardiovasculares y la hipertensión arterial.

Las propiedades antihipertensivas de la vitamina D incluyen efectos renoprotectores, supresión del sistema renina-angiotensina-aldosterona, acción directa sobre las células vasculares y modificaciones sobre el metabolismo del calcio, incluida la prevención del hiperparatiroidismo secundario.

Los resultados de los estudios clínicos en gran medida, pero no consistentemente, favorecen la hipótesis de que la suficiencia de vitamina D promueve la disminución de la presión arterial.

Se necesitan ensayos aleatorizados controlados con placebo para aclarar y demostrar definitivamente el efecto de la vitamina D en la presión arterial. En general, los efectos antihipertensivos de la vitamina D parecen ser particularmente importantes en pacientes con deficiencia de vitamina D con presión arterial elevada. Por lo tanto, en vista de la forma relativamente segura y económica en que se puede suplementar la vitamina D, creemos que la suplementación con vitamina D debe prescribirse a pacientes con hipertensión y niveles de 25-hidroxivitamina D por debajo de los valores objetivo (Stefan Pilz y col 2009).

Por otro lado, la deficiencia de vitamina D se asocia con un mayor riesgo cardiovascular, esto se plantea en el siguiente trabajo de investigación básica. Donde analizaron el efecto de la deficiencia de vitamina D en el sistema cardiovascular de ratas macho en crecimiento alimentadas con una dieta deficiente en vitamina D. Usando aorta de rata aislada, ellos evaluaron el anión superóxido y la relajación endotelio dependientes. La tecnología de microarrays se utilizó para identificar los cambios a nivel genético inducidos por el déficit de vitamina D. En comparación con el control, el déficit de vitamina D aumentó la presión arterial sistólica ( $P < 0.05$ ) y la producción de anión superóxido en la pared aórtica ( $P < 0.05$ ) y tendió a aumentar los niveles séricos de angiotensina II y péptido natriurético auricular ( $P < 0.15$ ). Sin embargo, el déficit de vitamina D mejoró ligeramente la relajación máxima a la acetilcolina del  $75\% \pm 3\%$  al  $83\% \pm 2\%$  ( $P < 0.05$ ). La incubación de los anillos aórticos con éster metílico de nitro-L-arginina (L-NAME) o catalasa no eliminó la

mejora de la relajación mediada por el endotelio observada en ratas con deficiencia de vitamina D. Solo la incubación con indometacina o los bloqueadores de los canales de potasio activados por calcio suprimieron esta diferencia. En comparación con el control, la expresión de 51 genes mostró una expresión diferente, incluidos varios genes implicados en la regulación del estrés oxidativo y la hipertrofia miocárdica. En conclusión, la deficiencia de vitamina D aumenta la presión arterial, promueve el estrés oxidativo vascular e induce cambios en la expresión de genes cardíacos. Sin embargo, la regulación del tono vasomotor mediada por el endotelio se mantiene a lo largo de la mejora de una vía compensatoria independiente del NO (Argacha, Jean-François-2011)

### Suplementación

La hipovitaminosis D como vimos en los trabajos comentados, produce una serie de manifestaciones cardiovasculares, haciendo referencia a las funciones no cálcicas de la misma, pero para hablar de suplementación, debemos hacer referencia al impacto en el metabolismo fosfocálcico, como las fracturas osteoporóticas o la homeostasis del calcio en el cuerpo humano, la suplementación con vitamina D puede administrarse en el individuo aún en ausencia de hipovitaminosis, sin embargo, debido al efecto ventana o en "U", donde se ha demostrado que debe ser administrada cautelosamente la dosis de suplementación de manera de no producir hipervitaminosis es no mayor de 4000 UI diarias, algunos autores sugieren que en mayores de 70 años que se aproximan al sistema sanitario, puede sugerirse una estrategia preventiva a base de suplementos de vitamina D en la población general (sana) (S. Rostom y col 2011) (S.W. Blumey col.2011)

Se sugiere indicar una dosis de 100.000 UI de vitamina D al mes como suplementación, esto es igual a 3333,33 por día, siendo estos valores no tóxicos, la misma se depositará en el hígado según requerimientos,

pasará a la sangre disuelta en el volumen de líquido corporal total pasando a nanogramos (ng) serían 0,08 en todo el líquido corporal total esto quiere decir que a los 30 ng/ml que hacen que se esté en niveles suficientes, con la suplementación le estamos sumando (diluida en el líquido corporal total) unos 0,6 ng/ml aproximadamente que reforzarían los 30 ng requeridos.

### CONCLUSIÓN

La hipovitaminosis D es un problema de salud pública a nivel mundial, observándose en las poblaciones estudiadas valores similares, entre un 40% y un 50%. Es importante destacar la idea de algunos autores que sugieren administrar la vitamina D en pacientes sanos que llegan a estar en contacto con el sistema de salud, otros apoyan la idea de suplementar a pacientes con factores de riesgo. Se han llevado a cabo estudios que analizan la acción de la vitamina D con su receptor mutado, evitando de este modo que la vitamina D cumpla con su acción con una consiguiente deficiencia en su función y alteración en el metabolismo celular, lo que ha permitido evidenciar la importancia de esta vitamina en fenómenos como el correcto funcionamiento endotelial (con buenos niveles de óxido nítrico y capacidad vasodilatadora), el remodelado vascular, la hipertrofia de miocardio, la tendencia a la hipertensión, la secreción de péptido natriuretico atrial, su función sobre el reclutamiento de células endoteliales. Ya que la acción de la vitamina D parece ser muy amplia en lo relacionado con las patologías cardiovasculares, aquí pudimos estudiar la acción de ésta en ratas con una sola variable modificada ya sea la mutación del receptor de vitamina D o bien dietas sin vitamina D. Lo que nos encontramos realizando como grupo de trabajo es el estudio, entre muchas variables, del status de vitamina D en modelos de procesos fisiopatológicos y evidenciando si la suplementación con vitamina D actúa o no como un factor protector.

# BRONQUIOLITIS



LA ÚNICA VACUNA  
ES LA PREVENCIÓN

- ✓ Amamantalo
- ✓ Abridlo
- ✓ Ventilá los ambientes
- ✓ No lo espongas a personas enfermas
- ✓ Lavate las manos frecuentemente



**BIBLIOGRAFÍA**

- 1- Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 1980; 288:373-376.
- 2- Gimbrone MA. Vascular endothelium dysfunction and the pathogenesis of atherosclerosis. *Atherosclerosis reviews*. New York Reaven Press; 1993 14.
- 3- Gimbrone MA, Kume N, Cybulsky MI. Vascular endothelium in health and diseased Molecular cardiovascular Medicine; 1995:67B-70B.
- 4- Badimón L et al. Endotelio en la protección vascular: nuevos conocimientos. *Rev Esp Cardiol* 2002;55 (Supl 1):17-26.
- 5- Augustin HG, Kozian DH, Jonhson RC. Differentiation of endothelial cells: analysis of the constitutive and activated endothelial cell phenotypes. *Bioessays* 1994;16:901-906.
- 6- Benavides Trujillo, Maria Carolina; Pinzón Tovar, Alejandro (2008). «Óxido nítrico: implicaciones fisiopatológicas». *Rev. Col. Anest* 36: 45-52. Consultado el 24 de diciembre de 2017.
- 7- Jacqueline S. Danik, JoAnn E. Manson. Vitamin D and Cardiovascular Disease. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*. 2012 Aug; 14(4): 414-424.
- 8- Ajibade, BA, Puneet Dhawan, Adam J. Fechner, Leila J. Mady. Vitamin D: Metabolism. February 2012 Volume 38, Issue 1, Pages 1-11.
- 9- Ozlem Tarcin, Dilek Gogas Yavuz, Beste Ozben. Effect of Vitamin D Deficiency and Replacement on Endothelial Function in Asymptomatic Subjects. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, Volume 94, Issue 10, 1 October 2009, Pages 4023-4030.
- 10- Duarte Mote, Jesús; Espinosa López, Rogelio F.; Díaz Meza y col Víctor Enrique; Mijangos Chávez, Janet; Barragán Garfias, Jorge Alberto (2008). «Óxido nítrico: metabolismo e implicaciones clínicas». *Med Int Mex* 24 (6): 97-406. Consultado el 24 de diciembre de 2017.
- 11- Sameena S. Khan, Michael A. Solomon, J. Philip McCoy Jr. Detection of circulating endothelial cells and endothelial progenitor cells by flow cytometry. First published:24 January 2005.
- 12- Paul L, Shaffer Daniel, T.Gewirth. Structural analysis of RXR-VDR interactions on DR3 DNA *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* Volumes 89-90, May 2004, Pages 215-219.
- 13- Guía de la Federación Argentina de Sociedades de Endocrinología sobre Diagnóstico, Prevención y Tratamiento de la Hipovitaminosis D.
- 14- Esther González-Padilla Adela Soria López Elisa González-Rodríguez y col. High prevalence of hypovitaminosis D in Medical Students in Gran Canaria. Canary Islands (Spain). *Endocrinología y Nutrición (English Edition)* Volume 58, Issue 6, 2011, Pages 267-273.
- 15- Ozlem Tarcin, Dilek Gogas Yavuz, Beste Ozben. Effect of Vitamin D Deficiency and Replacement on Endothelial Function in Asymptomatic Subjects. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, Volume 94, Issue 10, 1 October 2009, Pages 4023-4030.
- 16- Giancarlo Isaia, Ruben Giorgino, MD, Silvano Adami. High Prevalence of Hypovitaminosis D in Female Type 2 Diabetic Population *Diabetes Care* 2001 Aug; 24(8): 1496-1496.
- 17- David Martins, Myles Wolf and Deyu Pan. Prevalence of Cardiovascular Risk Factors and the Serum Levels of 25-Hydroxyvitamin D in the United States. *Arch Intern Med*. 2007;167(11):1159-1165.
- 18- Francesco Vierucci, Marta Del Pistoia, Margherita Fanos. Prevalence of hypovitaminosis D and predictors of vitamin D status in Italian healthy adolescents. *Italian Journal of Pediatrics* volume 40, Article number: 54 (2014).
- 19- Wei Ni, Stephanie W. Watts, Michael Ng. Elimination of Vitamin D Receptor in Vascular Endothelial Cells Alters Vascular Function. *Hypertension*. 2014; 64:1290-1298.
- 20- Olena Andrukhova, Svetlana Slavic, Ute Zeitz: Vitamin D Is a Regulator of Endothelial Nitric Oxide Synthase and Arterial Stiffness in Mice. *Molecular Endocrinology*, Volume 28, Issue 1, 1 January 2014, Pages 53-64.
- 21- Stefan Pilz, Andreas Tomaschitz, Eberhard Ritz. Vitamin D status and arterial hypertension: a systematic review *Nature Reviews Cardiology* volume 6, pages621-630 (2009).
- 22- Argacha, Jean-François; Egrise, Dominique; Pochet, Stéphanie. Vitamin D Deficiency-induced Hypertension Is Associated With Vascular Oxidative Stress and Altered Heart Gene Expression. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*: July 2011 - Volume 58 - Issue 1 - p 65-71



## Resúmenes de las II Jornadas Científicas 2019

17 de diciembre 2019. Hospital Centro de Salud Zenón J. Santillán

### **CORRELACIÓN ENTRE CLASIFICACIÓN ECOGRÁFICA Y CITOLÓGICA CON HISTOPATOLOGÍA EN PACIENTES CON NÓDULOS TIROIDEOS. 2014/19.**

*CORRELATION BETWEEN ECOGRAPHIC AND CYTOLOGICAL CLASSIFICATION WITH HISTOPATHOLOGY IN PATIENTS WITH THYROID NODULES. 2014/19.*

*Autores: RUIZ, L.B.<sup>1</sup>; REARTES CARREÑO, A.F.<sup>1</sup>; DÍAZ ÁLVAREZ, M.N.<sup>1</sup>; JAIMOVICH, S.P.<sup>1</sup>; USANDIVARAS, M.<sup>2</sup>; YANG, A.<sup>2</sup>; VALLEJO, P.<sup>2</sup>; MEDRANO, F.<sup>2</sup>; JIMENEZ, M.<sup>3</sup>; ABETE, V.<sup>3</sup>; GONZALEZ FRAILE, P.H.<sup>1</sup>; DÍAZ, N.<sup>1</sup>; LOPEZ ZIGARÁN, S.<sup>1</sup>; CHAVEZ, N.<sup>1</sup>; VALDEZ, M.E.<sup>1</sup>; NADER, E.<sup>1</sup>; LEDESMA, M.V.<sup>1</sup>; HERRERA BRUNO, A.<sup>4</sup>; CELIS, S.<sup>1</sup>.*

*Institución: <sup>1</sup>Servicio de Endocrinología y Metabolismo. <sup>2</sup>Servicio de Cirugía de Cabeza y Cuello. <sup>3</sup>Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Centro de Salud J. Zenón Santillán. <sup>4</sup>Miembro de la Dirección de Epidemiología - Si.Pro.Sa*

#### INTRODUCCIÓN

La prevalencia de nódulos tiroideos es de 4 a 7% por palpación y de 10 a 41% por ecografía. La frecuencia de malignidad es de 5 al 10%. La ecografía es el principal método de diagnóstico. ATA 2015 estableció categorías según riesgo. Los hallazgos son inespecíficos y requieren un diagnóstico por PAAF o cirugía.

#### Objetivos

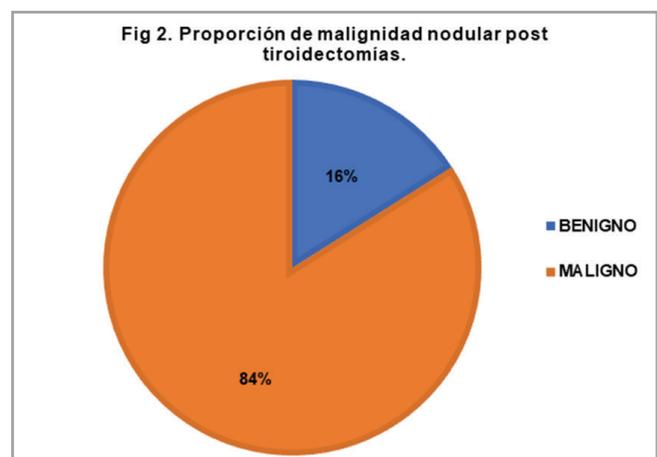
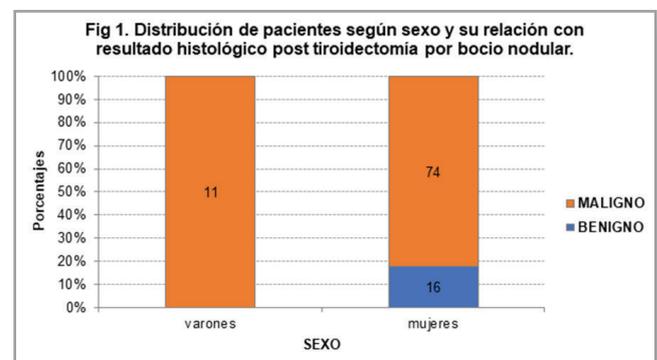
Establecer la proporción de malignidad post tiroidectomías. Relacionar clasificación ecográfica y resultados anatomopatológicos. Comparar la citología con histopatología. Establecer sensibilidad y especificidad de los métodos diagnósticos.

#### Métodos

Estudio descriptivo de corte transversal, de 101 historias clínicas de pacientes tiroidectomizados durante el período 2014-2019. Se describió la población según edad y sexo. Los hallazgos ecográficos se clasificaron según riesgo de malignidad en: nódulos de Alta Intermedia y baja sospecha; recategorizados en Probablemente Benigno (Baja e Intermedia sospecha) y en Probablemente Maligno (Alta sospecha). Para citología se utilizó la clasificación BETHESDA. La anatomía patológica, en benignos y malignos para estimar el valor predictivo. Se utilizó el Coeficiente Kappa de Cohen para estimar el grado de concordancia, ajustado por el efecto del azar. Se establecieron medidas de proporción para variables nominales y para variables cuantitativas, medidas de tendencia central y dispersión. Para comparar proporciones, se utilizó Test de diferencia de proporciones considerando significativo un valor de  $p < 0,05$ .

#### Resultados

El 89% fueron mujeres y la edad se centró entre 34 y 56 años (Fig 1). La proporción de malignidad fue de 84% (85/101) (Fig 2). Predominaron



nódulos con alta sospecha ecográfica en un 68% y según citología, el 75% de los casos resultó probablemente maligno. Al establecer el grado de concordancia entre resultados ATA 2015 y resultados postquirúrgicos, el coeficiente kappa fue de 0,47; mientras que la concordancia entre resultados de BETHESDA y postquirúrgicos fue de 0,40.

Al establecer la sensibilidad y la especificidad de los métodos diagnósticos, el VPP en la clasificación ecográfica, fue del 79% y el VPN del 88% con una eficacia de evaluación del 80%. En la clasificación citológica, el VPP fue del 81%, mientras que el VPN fue del 56% y la eficiencia de la prueba fue del 77%.

### Conclusiones

El porcentaje de malignidad en la población estudiada fue alto. Al analizar el coeficiente de concordancia en la clasificación de las pruebas diagnósticas utilizadas para detectar el nivel de malignidad con la anatomía patológica postquirúrgica, se encontraron resultados diferentes. A destacar que el grado de acuerdo entre clasificación ecográfica ATA 2015 e histología fue Moderado, presentando, como prueba diagnóstica, una especificidad y eficiencia mayor que la clasificación citológica BETHESDA en la evaluación del riesgo de malignidad en nódulos tiroideos.

### BIBLIOGRAFÍA

Haugen, B, et al. American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer, 2015. THYROID, 26(1): 1-133, 2016.

Hegedüs, L. The thyroid nodule. N Engl J Med 351:1764 – 1771, 2004.

## NUEVO

# CORONAVIRUS COVID-19



## CUIDADOS



**Mantén  
la distancia.**



**Usá barbijo.**



**No te lleses las  
manos a los ojos,  
boca y nariz.**



**Lavate las manos  
con agua y jabón  
regularmente.**



**Estornudá en el  
pliegue del codo.**



**Desinfectá los  
objetos que se  
usan con frecuencia.**



**Ventilá los  
ambientes.**

## Resúmenes de las II Jornadas Científicas 2019

17 de diciembre 2019. Hospital Centro de Salud Zenón J. Santillán

### OSTEODISTROFIA HEREDITARIA DE ALBRIGHT.

#### ALBRIGHT'S HEREDITARY OSTEODYSTROPHY.

Autores: Reartes Carreño, A.; Ruiz, L.; Valdez, M.; Díaz Álvarez, M.; Jaimovich, S.; González Fraile, P.; Díaz, N.; López Zigarán, S.; Chávez, N.; Celis, S.; Ledesma, M.; Nader, E.

Institución: Servicio de Endocrinología y Metabolismo. Hospital Centro de Salud J. Zenón Santillán.

#### INTRODUCCIÓN

Es una patología poco frecuente, que incluye un grupo de alteraciones genéticas heterogéneas entre las que se encuentran el seudohipoparatiroidismo de tipo Ia y el seudoseudohipoparatiroidismo. Se manifiesta con signos y síntomas de hipoparatiroidismo con niveles normales o elevados de PTH, que es consecuencia de una respuesta deficiente de órganos blancos a la misma, por resistencia a esta y a otras hormonas.

#### Caso clínico

Paciente masculino de 39 años con antecedentes de retraso psicointelectual, síndrome convulsivo, fracturas múltiples desde la infancia. Consulta por presentar convulsiones tónico clónicas, deterioro del sensorio, fractura de rotula de miembro inferior izquierdo. Se constata calcemia de 3.76 mg/dl, albuminemia 3.54 g/dl. Examen físico: Fascie redonda, talla 1.46 m, peso 60kg. Braquidactilia de 4to metacarpiano (Fig. 1), nódulos densos de consistencia dura en cuero cabelludo, nódulos subcutáneos en abdomen y extremidades, catarata en ojo izquierdo, estadio puberal Tanner II.



Figura 1. Braquidactilia.

Laboratorio con hipocalcemia, hiperfosfatemia, PTH elevada/inadecuada, déficit de vitamina D, hipotiroidismo primario (tabla I).

LABORATORIO	RESULTADOS	VALORES NORMALES
Ca (mg/dl)	6.60	8.6-10
P (mg/dl)	6.67	2.5-4.5
Mg (mg/dl)	1.68	1.6-2.6
PTH (pg/ml)	67	5-55
Vit D (ng/ml)	9,6	>30
TSH (uU/ml)	8	0.27-4
T4 L (ng/dl)	0.726	0,93-1,7

Tabla 1. Laboratorio Endocrinológico.

Se realiza TAC de encéfalo patológica con calcificaciones cerebrales, en núcleos de la base y tejidos blandos (Fig. 2). Se confirma sospecha diagnóstica.

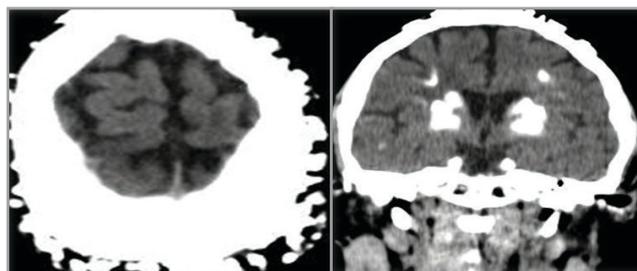


Figura 2. TAC de encéfalo. Calcificaciones cerebrales y tejidos blandos.

#### CONCLUSIÓN

Esta patología infrecuente, autosómica dominante, presenta un fenotipo característico que nos debe hacer sospechar un trastorno en el metabolismo fosfocálcico, debido a que su diagnóstico tardío por falta de conocimiento de la misma, pone en riesgo la vida de nuestros pacientes.

#### BIBLIOGRAFÍA

- Bujana M., Cervinia A., Fanob V., Pierinia A. Osteodistrofia hereditaria de Albright: presentación de tres casos clínicos. Arch Argent Pediatr 2010; 108(2):e24-e27
- Martos-Moreno G.Á. et al. Implication in Paediatrics of the First International Consensus Statement for the Diagnosis and management of pseudohypoparathyroidism and related disorders. An Pediatr (Barc). 2019; 90(2):125.e1---125.e12.

## INSTRUCCIONES PARA AUTORES

### 1. INSTRUCCIONES GENERALES

Los manuscritos deberán enviarse en formato digital a: [revdirecinvest@gmail.com](mailto:revdirecinvest@gmail.com) con copia a [dir\\_investigacion@msptucuman.gov.ar](mailto:dir_investigacion@msptucuman.gov.ar). El texto debe presentarse en Word, con interlineado 1.5p, letra Arial, tamaño 12, hoja A4, con márgenes justificados y de 2,5 cm horizontal y vertical. Páginas numeradas consecutivamente. No se deben usar negritas, subrayado ni viñetas. La letra itálica sólo para palabras en otro idioma. Los títulos de todos los artículos deben redactarse en español e inglés y su extensión no debe superar los 160 caracteres con espacios incluidos.

Los autores deben identificarse de la siguiente manera: primer nombre, inicial del segundo (optativa) y apellido/s; y afiliación institucional.

Título Abreviado: Se deben especificar entre 5 y 10 palabras clave que resuman los temas principales del artículo, que se ubicarán debajo del resumen o del copete, según corresponda al tipo de artículo. Se recomienda utilizar términos de la lista de descriptores que ofrece la Biblioteca Virtual de Salud en español, inglés y portugués. Disponible en: <http://decs.bvs.br/E/homepage.htm>

Los autores deberán realizar la declaración de conflictos de intereses en la carta al editor (si corresponde), acorde a las recomendaciones del Comité Internacional de Editores de Revistas Biomédicas (ICMJE, según su sigla en inglés: <http://www.icmje.org/recommendations/translations/> publicadas en los Requisitos de uniformidad para manuscritos enviados a revistas biomédicas: Redacción y preparación de la edición de una publicación biomédica (normas de Vancouver) y disponible en: [bvs.sld.cu/revistas/recursos/vancouver\\_2012.pdf](http://bvs.sld.cu/revistas/recursos/vancouver_2012.pdf).

Una vez aceptado el artículo para su publicación, el Editor se reserva el derecho a realizar modificaciones de estilo a fin de mejorar su comprensión pero sin afectar su contenido intelectual. La responsabilidad por el contenido de los artículos es de los autores.

#### 1.1. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Las referencias deben presentarse en superíndice, con números arábigos y en forma consecutiva según el orden en que aparecen en el texto. Las citas deberán incluirse al final del manuscrito, observando el orden y la numeración asignada en el texto. El estilo será el recomendado por el ICMJE. Las citas de artículos aún no publicados deben identificarse con las leyendas "en prensa" u "observaciones no publicadas" y deben contar con la autorización de los autores. Los títulos de las revistas deben abreviarse siguiendo el Index Medicus. Las revistas indexadas en Medline pueden consultarse en <http://www.nlm.nih.gov>. De no estar indexada se debe citar el nombre completo de la revista. Las referencias a "comunicaciones personales" deben evitarse por la imposibilidad de verificar la autenticidad del dato.

#### 1.2. TABLAS, GRÁFICOS, FIGURAS Y FOTOGRAFÍAS

Los elementos gráficos, es decir tablas, gráficos, figuras y fotografías deben presentarse en documento separado, numerados consecutivamente, indicando la referencia en el texto. Se aceptarán hasta 4 tablas, gráficos, figuras y/o fotografías.

Además, deberán incluir título y epígrafe. En el epígrafe se colocarán: las referencias a símbolos o abreviaturas utilizando signos específicos en el siguiente orden: \*, †, ‡, §, ||, ¶, \*\*, ††, ‡‡, y las fuentes de datos utilizadas. Las letras, números y símbolos deben ser claros y de tamaño suficiente (se recomienda Times New Roman 8-12) para permitir su lectura una vez que han sido reducidas. La presentación de las tablas deberá ser en formato de celdas editables, elaboradas con Word o Excel.

El cuerpo de la tabla no debe contener líneas verticales. El título se presentará fuera de la tabla y en la primera fila los títulos de cada columna (breves). Los resultados cuantitativos deben incluir las medidas estadísticas obtenidas. Los gráficos deben ser auto explicativos y se presentarán en documento Excel, con sus coordenadas identificadas con el nombre de la variable representada e indicando el "n" si corresponde. Dimensiones de elementos gráficos. Las fotografías deben tener una resolución mínima de 300 dpi. Si son de personas deben respetar los principios de privacidad y contar con autorización escrita para su publicación.

#### 1.3. ABREVIATURAS Y SÍMBOLOS

Para evitar confusiones, se deben utilizar sólo abreviaturas estándares. La primera aparición en el texto debe indicar los términos completos, seguidos de la abreviatura entre paréntesis.

### 2. INSTRUCCIONES PARA AUTORES DE ARTÍCULOS ORIGINALES

En esta sección se publican artículos de investigación inéditos sobre temas de salud. El Comité Editorial realizará una revisión inicial del manuscrito recibido, pudiendo rechazarlo de entrada o seleccionarlo para ser sometido a revisión por pares. La decisión del

Comité Editorial sobre la aceptación o rechazo de un artículo respecto de su publicación será inapelable.

El manuscrito debe ir acompañado por:

**Carta a la Directora General**, Dra. Rossana Chahla, con los datos del autor responsable y en la cual conste que el artículo no ha sido enviado para consideración de otra revista, declaración de conflicto de intereses y de que todos los autores cumplen los criterios de autoría y aprueban la publicación del trabajo. En este sentido, la Revista adopta las recomendaciones del ICMJE. Dicha carta deberá informar también datos sobre el comité de ética que aprobó el proyecto (en caso de no corresponder dicha aprobación deberá ser justificado).

#### Cuerpo del manuscrito:

Deberá respetar el formato IMRyD: Introducción, Método, Resultados y Discusión -en esta última sección se agregará una conclusión final a modo de cierre. El Cuerpo total del artículo no debe exceder la 20 páginas formato A4 simple faz.

Las tablas, gráficos, figuras y/o fotografías deberán presentarse en documento separado y no podrán incluirse más de 5 en total. La extensión máxima admitida para las referencias bibliográficas es de 20 citas.

**2.1 Secciones del manuscrito**, cada una en hoja aparte. Cada sección debe estar escrito en mayúscula y en el margen izquierdo de la hoja, ejemplo: INTRODUCCIÓN

##### 2.1.1. Portada

La portada debe remitirse como documento separado con la siguiente información:

Título del artículo en español e inglés.

Título Abreviado: 5 a 10 palabras en español e inglés que resuman los temas principales del artículo

El nombre de los autores en orden de preferencia y su respectiva afiliación institucional. A efectos de esta publicación se considerará principal al primero de ellos y al último como director responsable del grupo.

Autor correspondiente o responsable de la correspondencia con dirección de correo electrónico.

Fuentes de financiamiento (becas, laboratorios, etc).

##### 2.1.2 Resumen y Palabras clave

En la segunda página, se incluirá el resumen en idiomas castellano e inglés (abstract) y al pie del resumen se deben especificar entre 3 a 5 palabras claves en castellano e inglés (key words).

La extensión máxima es de 2500 caracteres con espacios para cada idioma. La estructura del resumen deberá ser la siguiente: Introducción (contexto o antecedentes del estudio y objetivo); Métodos (procedimientos básicos -selección de sujetos, métodos de observación o medición, etc.);

Resultados (los considerados relevantes con sus medidas estadísticas -si corresponde- y el tipo de análisis) y Conclusiones.

Se observará el uso del tiempo pretérito en su redacción, especialmente al referirse a los resultados del trabajo.

##### 2.1.3 Introducción

En esta sección se recomienda presentar los antecedentes del estudio, la naturaleza, razón e importancia del problema o fenómeno bajo estudio.

En los estudios cualitativos, se recomienda incluir con subtítulos el marco teórico o conceptual del estudio y explicarcómo los autores posicionan al mismo dentro del conocimiento previo. La Introducción también debe contener los propósitos, objetivos y las hipótesis o supuestos de trabajo.

##### 2.1.4 Materiales y Métodos

Debe contener la siguiente información, expuesta con precisión y claridad:

Justificación del diseño elegido.

Descripción de la población blanco, las unidades de análisis y del método de selección de las mismas, incluyendo los criterios de inclusión y exclusión. Se recomienda realizar una breve descripción de la población de donde se seleccionaron las unidades y del ámbito de estudio.

Detalle de las variables y/o dimensiones bajo estudio y de cómo se operacionalizaron.

## INSTRUCCIONES PARA AUTORES

Descripción de la técnica, instrumentos y/o procedimientos de recolección de la información, incluyendo referencias, antecedentes, descripción del uso o aplicación, alcances y limitaciones, ventajas y desventajas; y motivo de su elección, particularmente si se trata de procedimientos o instrumentos innovadores. Se deberán describir los medicamentos, sustancias químicas, dosis y vías de administración que se utilizaron, si corresponde.

Análisis de los datos: se deben describir las pruebas estadísticas, los indicadores de medidas de error o incertidumbre (intervalos de confianza) y parámetros utilizados para el análisis de los datos. Se requiere también definir los términos estadísticos, abreviaturas y los símbolos utilizados, además de especificar el software utilizado.

Deben redactarse en pretérito, ya que se describen elecciones metodológicas ya realizadas.

Consideraciones éticas: señalar a) si el estudio fue aprobado por un comité de ética de investigación en salud, b) si se aplicó consentimiento y/o asentimiento informado y, c) si se cumplió con la Ley 25.326 de Protección de los datos personales. En caso de no corresponder el cumplimiento de alguno de estos puntos deberá ser justificado.

### 2.1.5. Resultados

En esta sección se presentan los resultados obtenidos de la investigación, con una secuencia lógica en el texto y en las tablas o figuras. Los Requisitos Uniformes recomiendan que se comience con los hallazgos más importantes, sin duplicar la información entre las tablas o gráficos y el texto.

### 2.1.6. Discusión

En esta sección se presentan los resultados obtenidos de la investigación, con una secuencia lógica en el texto y en las tablas o figuras. Los Requisitos Uniformes recomiendan que se comience con los hallazgos más importantes, sin duplicar la información entre las tablas o gráficos y el texto. Se trata de resaltar o resumir lo más relevante de las observaciones.

Todo lo que se considere información secundaria puede presentarse en un apartado aparte, para no interrumpir la continuidad de la lectura. Deberá redactarse en pretérito, ya que se describen los hallazgos realizados.

### 2.1.7 Agradecimientos

### 2.1.8 Referencias Bibliográficas

### 2.1.9 Leyendas de Figuras y Gráficos

## 3. INSTRUCCIONES PARA SINOPSIS O COMENTARIOS DE ARTÍCULOS SOBRE TEMAS REVELANTES Y DE ALTO IMPACTO EN LA SALUD

Los artículos podrán tener una extensión máxima de 2 páginas (ver formato en Instrucciones Generales). Además, deberán incluir debajo del título la fuente completa de donde fue obtenido. Los autores deben identificarse de la siguiente manera: primer nombre, inicial del segundo (optativa) y apellido/s; y afiliación institucional.

**3.1 Secciones de la sinopsis**, cada una en hoja aparte. Cada sección debe estar escrito en mayúscula y en el margen izquierdo de la hoja, ejemplo: INTRODUCCIÓN

#### 3.1.1. Portada

La portada debe remitirse como documento separado con la siguiente información:

Título del artículo en español e inglés.

Título Abreviado: 5 a 10 palabras en español e inglés que resuman los temas principales del artículo

El nombre de los autores en orden de preferencia y su respectiva afiliación institucional. A efectos de esta publicación se considerará principal al primero de ellos y al último como director responsable del grupo.

Autor correspondiente o responsable de la correspondencia con dirección de correo electrónico.

#### 3.1.2 Cuerpo de la Sinopsis

Debe contener el título del artículo original, inglés o castellano, con los autores, la revista donde fue publicada, la editorial, el registro de ISBN o DOY. En caso de efectuarse una sinopsis de un artículo publicado en inglés debe incluirse una traducción del resumen y las palabras clave en español.

Comentario del autor: debe seguir el contexto del trabajo, donde el mismo podrá incluir apreciaciones que su experticia le permita de manera de facilitar la comprensión, el mensaje del artículo y la repercusión que este tendría sobre el avance del conocimiento

científico aplicado a la salud humana.

Deben elegirse para esto, artículos de reciente publicación, menores a un año a la fecha del envío a consideración del comité editorial de la revista y ser tomados de revistas indexadas y de alto factor de impacto. Si el autor considera oportuno puede acompañar citas bibliográficas de artículos relacionados que serían de utilidad a los lectores que deseen profundizar en el tema (opcional)

## 4. INSTRUCCIONES PARA LAS PUBLICACIONES DE TRABAJOS FINALES DE RESIDENTES QUE SE DESEMPEÑAN EN ÁMBITOS DE ASISTENCIA SANITARIA QUE PERTENECEN AL MINISTERIO DE SALUD DE TUCUMÁN.

Los artículos podrán tener una extensión máxima de 5 páginas (ver formato en Instrucciones Generales). Los autores deben identificarse de la siguiente manera: primer nombre, inicial del segundo (optativa) y apellido/s; y afiliación institucional, además se debe incluir el director y/o codirector del trabajo final si es que lo tuviese.

4.1 Secciones de la publicación del trabajo final, cada una en hoja aparte. Cada sección debe estar escrito en mayúscula y en el margen izquierdo de la hoja, ejemplo: INTRODUCCIÓN

Para estos se seguirá las mismas instrucciones generales de publicación como así también los puntos descriptos en la sección 2.1.1 a 2.1.9 de la sección Instrucciones para autores de artículos originales.

Deben elegirse para esto artículos de reciente finalización, menores a un año a la fecha del envío a consideración del comité editorial de la revista.

## 5. INSTRUCCIONES PARA LAS PUBLICACIONES DE TRABAJOS DE ESTUDIOS MULTICÉNTRICOS

Los estudios multicéntricos presentados podrán tener una extensión máxima de 5 páginas (ver formato en Instrucciones Generales, incluyendo las aprobaciones pertinentes de los comités de ética y los entes reguladores provinciales o nacionales). Los autores deben identificarse de la siguiente manera: primer nombre, inicial del segundo (optativa) y apellido/s; y afiliación institucional, además se debe incluir el director y/o codirector del estudio si es que lo tuviese como así también el rol de los investigadores participantes.

5.1 Secciones de la publicación del estudio multicéntrico, cada una en hoja aparte. Cada sección debe estar escrito en mayúscula y en el margen izquierdo de la hoja, ejemplo: INTRODUCCIÓN.

Para estos se seguirá las mismas instrucciones generales de publicación como así también los puntos descriptos en la sección 2.1.1 a 2.1.9 de la sección Instrucciones para autores de artículos originales. Además a modo de conclusión deberá agregarse el siguiente punto:

#### 5.1.2 JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

#### 5.1.3 BENEFICIOS ESPERADOS PARA LA POBLACIÓN Y BENEFICIOS POTENCIALES DE LA INVESTIGACIÓN

En ambos casos fundamentar los alcances que reporta el estudio a la comunidad local, regional o global la realización del estudio y la proyección del mismo como herramienta, ya sea, diagnóstica, de tratamiento y seguimiento del protocolo, la droga o la innovación en materia de salud.

Deben elegirse para esto artículos de reciente finalización, menores a un año a la fecha del envío a consideración del comité editorial de la revista.

## 6. INSTRUCCIONES PARA EL ENVÍO DE RESÚMENES PRESENTADOS A CONGRESOS REGIONALES, NACIONALES O INTERNACIONALES QUE FIGUREN EN ACTAS DEL CONGRESO O EVENTO CIENTÍFICO Y QUE HAYAN CONTADO CON ARBITRAJE PREVIO POR JURADOS O EL COMITÉ CIENTÍFICO DEL CONGRESO RESPECTIVO, LOS RESÚMENES DEBEN SER DE RESIDENTES QUE SE DESEMPEÑAN EN ÁMBITOS DE ASISTENCIA SANITARIA QUE PERTENECEN AL MINISTERIO DE SALUD DE TUCUMÁN

Los resúmenes serán idénticos al presentado al congreso y deberán incluir como dato el evento científico, el lugar de realización, la fecha del congreso y la sociedad científica o institución que lo organizara. En caso de tratarse de resúmenes publicados en actas de congreso que cuenten con número de propiedad intelectual o en suplementos especiales de revistas de la especialidad se deberá indicar el ISBN o DOY correspondiente.

Deben elegirse para esto resúmenes de reciente presentación, menores a un año a la fecha del envío a consideración del comité editorial de la revista.

Si se tratase de un resumen presentado a un congreso internacional, el autor deberá acompañar su respectiva traducción al castellano (ver 2.1.2).



MINISTERIO DE  
**SALUD PÚBLICA**



GOBIERNO DE  
**TUCUMÁN**

**Dirección de Investigación de Salud**  
Calle Virgen de la Merced 189 1° piso

**Ministerio de Salud de Tucumán**  
<http://msptucuman.gov.ar/direcciones-generales/direccion-de-investigacion-en-salud/>

**Contacto**

[dir\\_investigacion@msptucuman.gov.ar](mailto:dir_investigacion@msptucuman.gov.ar)  
[revdirecinvest@gmail.com](mailto:revdirecinvest@gmail.com)