

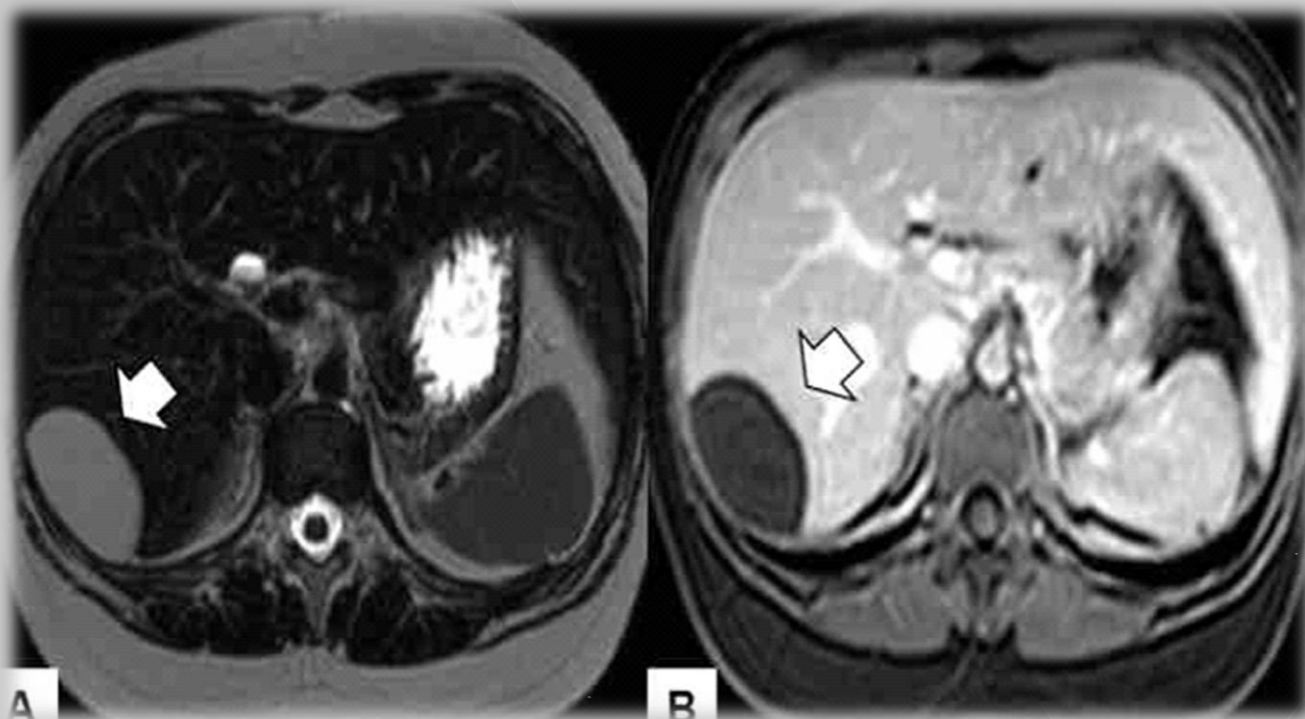
# Avances Biomedicina



Agosto 2020 volumen 9 número 2

<http://revistas.saber.ula.ve/biomedicina>

*Factor de impacto 2018:1.043*



Depósito Legal: ppi201102ME3935

ISSN: 2477-9369



**Sobre la Portada**

La portada resalta los hallazgos de *Gericke-Brumm P. y col*, donde evidencian la presencia de un *Quiste mesotelial diafragmático* mediante imágenes de resonancia magnética.

## Autoridades ULA

**Dr. Mario Bonucci**

*Rector de la Universidad de los Andes*

**Dr. Patricia Rosenzweig Levy**

*Vicerrector Académico*

**Dr. Manuel Aranguren**

*Vicerrector Administrativo*

**Dr. José María Andérez**

*Secretaría*

**Dr. Gerardo Tovitto**

*Decanode la Facultad de Medicina*

**Dr. Siham Salmen Halabi**

*Directora del Instituto de Inmunología Clínica*

## Consejo Editorial

### Director Editorial

**Siham Salmen Halabi**, Universidad de Los Andes, Mérida Venezuela

### Editores Adjuntos

**Lisbeth Berrueta Carrillo**, Brigham and Women's Hospital,  
Harvard Medical School, Boston MA, USA

**Morella Bouchard Pereira**, Universidad de Los Andes, Mérida Venezuela

**Juan Carlos Gabaldón Figueira**, Universidad de Los Andes, Mérida  
Venezuela

**Victoria Bellorín**, Universidad de Los Andes, Mérida Venezuela

### Comité Editorial

**Yelibeth Méndez**, Universidad de Los Andes, Mérida Venezuela

### Comisión de Arbitraje

**Carmen Mazei de Dávila**, Universidad de Los Andes, Mérida Venezuela

**Darrell L Peterson**, Virginia Commonwealth University,  
Richmond, VA, USA

**Diego F Dávila Spinetti†**, Universidad de Los Andes, Mérida Venezuela

**Jesús Alfonso Osuna**, Universidad de Los Andes, Mérida Venezuela

**José H Donis**, Universidad de Los Andes, Mérida Venezuela

**Librado Ortiz-Ortiz**, Hospital General del Centro Médico Nacional,  
México DF, México



Avances en Biomedicina se distribuye bajo la Licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-CompartirIgual 3.0 Venezuela, por lo que el envío y la publicación de artículos a la revista es completamente gratuito

Avances en Biomedicina es el órgano divulgativo oficial del Instituto de Inmunología Clínica – ULA. Esta publicación periódica busca la promoción, difusión y discusión del impacto de los trabajos realizados por los miembros de la comunidad científica regional, nacional e internacional. Pretende además fomentar la actividad científica de difusión de resultados en los investigadores noveles, tanto en el área de pregrado como de postgrado.

Es una revista científica online, con una periodicidad cuatrimestral y cuenta con las siguientes secciones: Revisiones, artículos originales, casos clínicos, cartas al editor, comunicaciones rápidas; y dos secciones destinadas a los investigadores noveles y a los pioneros en los diferentes campos de las ciencias de la medicina, biología y biotecnología. Esta revista cuenta con sistema de arbitraje, llevado a cabo por al menos dos revisores expertos en el área, seleccionados por el Consejo Editorial.

Avances en Biomedicina no se hace responsable del contenido, opiniones, aplicaciones o material que sea suministrado por los autores. Además, se asume que todas las publicaciones recibidas se rigen por las normas de honestidad científica y ética profesional, por lo que la revista no se hace responsable en el caso de que algún autor incurra en la infracción de las mismas.

### Indizada en:

1. Repositorio Institucional de la Universidad de los Andes – SABER-ULA.
2. REVENCYT código: RV A040.
3. National Library of Medicine (NLM) Catalog.
4. ISI-WEB of Science de Thomson Reuters.
5. Emerging Sources Citation Index.
6. Directory of Open Access Journals (DOAJ).
7. Index Copernicus International.
8. Redalyc.
9. Latindex.
10. Inbiomed.
11. REDIB (Red Iberoamericana de Innovación y Conocimiento Científico).
12. DIALNET.
13. Directory of Research Journal Indexing (DRJI).
14. Periódica (base de datos bibliográfica de revistas de ciencias y tecnología).
15. SHERPA/RoMEO.

**VOLUMEN 9, N°2, AGOSTO 2020**

**DEPÓSITO LEGAL: PPI201102ME3935**

**ISSN: 2477-9369**

### Red:

Correos electrónicos:

[avanbiomed.idic@ula.ve](mailto:avanbiomed.idic@ula.ve), [avanbiomed.idic@gmail.com](mailto:avanbiomed.idic@gmail.com)

### Acceso online:

<http://erevistas.saber.ula.ve/biomedicina>

<http://www.revenct.ula.ve>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog>

<http://science.thomsonreuters.com>

<https://doaj.org>

<http://journals.indexcopernicus.com>

<http://www.redalyc.org>

<http://www.latindex.org>

<http://www.imbiomed.com.mx>

<https://www.redib.org>

<https://dialnet.unirioja.es>

<http://www.worldcat.org>

<http://sjournals.net>

<http://www.sherpa.ac.uk/romeo>

### Agradecimiento:

Financiada parcialmente por CDCHT-ULA.

### Factor de impacto 2018

1.04

### Instituto de Inmunología Clínica:

Dirección: Edificio Louis Pasteur, al lado del Hospital Universitario de Los Andes. Av. 16 de Septiembre, Sector Campo de Oro. Mérida 5101. Venezuela.

### Copyright:

Derechos reservados. Queda prohibida la reproducción total o parcial de todo el material contenido en la revista sin el consentimiento por escrito de los editores.



## Tabla de contenido

### REVISIONES Y ESTADO ACTUAL DEL PROBLEMA

- 43-57 **Inmunopatogénesis, ingesta de sodio/potasio y sistema calicreínas-cininas en hipertensión arterial. Una revisión**  
*Immunopathogenesis, potassium/sodium intake and kinin-kallikrein system in arterial hypertension. A review*  
*Buelvas-Jimenez Neudo, Vielma-Guevara José Ramón.*
- 58-69 **Efectos Metabólicos De La Reutilización De Aceites Comestibles Recalentados y Oxidados**  
*Metabolic effects of reuse of reheated and oxidized edible oils*  
*Nadia Reyna-Villasmil, Jorly Mejia-Montilla, Alfonso Bravo-Henríquez, Andreina Fernández-Ramírez, Eduardo Reyna-Villasmil*

### CASOS CLÍNICOS

- 70-74 **Quiste mesotelial diafragmático**  
*Diaphragmatic mesothelial cyst*  
*Peter Gericke-Brumm, Eduardo Reyna-Villasmil*
- 75-80 **Meningiomas múltiples craneales y cervicales en un paciente pediátrico. Reporte de caso y revisión de literatura.**  
*Multiple cranial and cervical meningiomas in a pediatric patient. Case report and literature review*  
*Gerardine Carolina Mota Barboza, Rosanna María Bracho Orlandoni, Sambra Fabiana Rivas Cabello, Herman Scholtz*
- 81-82 **INSTRUCCIONES A LOS AUTORES**
- 83-84 **INSTRUCTIONS FOR AUTHORS**
- 85-86 **ÉTICA DE LAS PUBLICACIONES & DECLARACIÓN DE MALA PRAXIS/ PUBLICATION ETHICS & MALPRACTICE STATEMENT**

## Inmunopatogénesis, ingesta de sodio/potasio y sistema calicreínas-cininas en hipertensión arterial. Una revisión

### (Immunopathogenesis, potassium/sodium intake and kinin-kallikrein system in arterial hypertension. A review)

Buelvas-JimenezNeudo<sup>1</sup>, Vielma-Guevara José Ramón<sup>2,3</sup>✉

<sup>1</sup> Pharmacology Laboratory and Pulmonary Physiopathology. Valdivia, Chile.

<sup>2</sup>Unidad Educativa Privada Colegio “Antonio Rosmini”. Maracaibo, Venezuela.

<sup>3</sup> Laboratorio de Análisis Químico (LAQUNESUR), Universidad Nacional Experimental Sur del Lago “Jesús María Semprum” (UNESUR). Santa Bárbara de Zulia, Venezuela.

Recibido: 20 de Junio del 2020.

Aceptado: 25 de Enero del 2021.

Publicadoonline: 16 de Abril del 2022.

[REVISIÓN]

PII: S2477-9369(20)0905-R

#### Resumen(español)

La hipertensión arterial representa uno de los principales factores que contribuyen a la morbimortalidad en todo el mundo, porque se asocia a las enfermedades cardiovasculares. La hipertensión afecta aproximadamente a 1,3 billones de personas en el mundo, con una tendencia al aumento en las tasas de prevalencia e incidencia. Menos de la mitad de las personas conocen su condición, y muchas otras son conscientes, pero o no son tratadas, o están tratadas inadecuadamente, aun cuando, el tratamiento reduce la carga de morbimortalidad. Los principales mecanismos fisiopatológicos incluyen: la elevada ingesta de sodio y baja de potasio, lo cual conlleva a la activación de las ramas innata y adaptativa del sistema inmune, incluyendo procesos de autoinmunidad, disfunción del sistema renina-angiotensina-aldosterona, alteración del sistema de calicreínas-cininas, elevando las cifras de presión arterial en pacientes sensibles. Como condición inflamatoria crónica, la hipertensión puede ser tratada con inmunosupresores, de forma transitoria, como el micofenolato de mofetilo, entre otras drogas. De igual manera, el inflamasoma NLRP3 ha sido sugerido como alternativa terapéutica en enfermedad renal, hipertensión, fibrilación atrial, aterotrombosis, entre otras, y drogas como el inhibidor selectivo del inflamasoma NLRP3, designado como MCC950, podría ser utilizado con propósito de tratamiento en estas enfermedades. El objetivo de la presente revisión es destacar la inmunopatogénesis, ingesta de sodio y potasio, sistema calicreínas-cininas en el desarrollo de la hipertensión arterial.

#### Palabras clave(español)

Hipertensión arterial, autoinmunidad, sistema calicreínas-cininas, inflamasoma NLRP3, sodio, potasio

#### Abstract(english)

Hypertension represents one of the main factors that contribute to morbidity and mortality worldwide, because it is associated with cardiovascular diseases. Hypertension affects approximately 1.3 billion people worldwide, with a trend of

increasing prevalence and incidence rates. Fewer than half of the people are aware of their condition, and many others are aware, but either is not treated, or is inadequately treated, even though the treatment reduces the morbidity and mortality burden. The main pathophysiological mechanisms include: high sodium and low potassium intake, which leads to activation of the innate and adaptive branches of the immune system, including autoimmune processes, dysfunction of the renin-angiotensin-aldosterone system, alteration of the kallikreins-kinins, raising blood pressure levels in sensitive salt patients. As a chronic inflammatory condition, hypertension can be temporarily treated with immunosuppressant, such as mycophenolate mofetil, among other drugs. Similarly, the NLRP3 inflammasome has been suggested as a therapeutic alternative in kidney disease, hypertension, atrial fibrillation, atherothrombosis, among others, and drugs such as the selective inhibitor of the NLRP3 inflammasome, designated as MCC950, could be used for treatment purposes in these diseases. The objective of this review is to highlight immunopathogenesis, sodium and potassium intake, kallikrein-kinin system in the development of high blood pressure.

### Keywords(english)

*Hypertension, autoimmunity, kallikrein-kinin system, NLRP3 inflammasome, sodium, potassium*

## Introducción

La hipertensión arterial (HTA) es reconocida como un estado inflamatorio crónico, con niveles elevados de citocinas proinflamatorias. La interleucina 6 (IL-6) es una de las que más se eleva en la hipertensión humana, y esto se ha visto reflejado en estudios con ratas Dahl sensibles a la sal, donde una alimentación elevada en NaCl, produce un incremento de IL-6 en riñones. La proteína inflamatoria de los macrófagos 2 (MIP-2) y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF $\alpha$ ), también se incrementan durante la HTA (1-6). Los mecanismos fisiopatológicos incluyen alteraciones de la inmunidad innata y adaptativa, citocinas, linfocitos, macrófagos, inflammasoma NLRP3, como consecuencia de los hábitos de vida modernos: alto consumo de sal y baja ingesta de potasio. Esto conlleva a la disfunción de otros sistemas como el de calicreínas-cininas, sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), generando incrementos de los valores de presión arterial en los pacientes (7). El objetivo principal de este trabajo es describir la inmunopatogénesis, ingesta de sodio/potasio, alteración del sistema calicreínas-cininas en el desarrollo de la HTA.

## Células T, citocinas y autoinmunidad

Existe un vínculo entre el consumo de sal y la autoinmunidad, al inducir células T colaboradoras 17 (Th17) (1, 4), al favorecer la diferenciación de los linfocitos T CD4+ al fenotipo Th17, todo esto a partir del estímulo desencadenado por la IL-23, cuyo efecto es inducido igualmente por sal. La relevancia clínica de la generación de células Th17, en este contexto, se demostró por el aumento de la encefalomielitis

autoinmune experimental. La elevación de IL-17, se encuentra vinculada a una mayor reabsorción renal de Na, asociado a una mayor actividad de transportadores renales para este catión. Es importante destacar que el efecto no se limita a la estirpe celular Th-17. La función de las células T en general, se ve afectada por la concentración del Na, su aumento en aproximadamente 40 mmol/L, aumenta la IL-2, generando una sobreexpresión y proliferación de las células T y suprimiendo en general la actividad antiinflamatoria (2, 4, 8). La autoinmunidad posee bases experimentales sólidas en el desarrollo de la hipertensión. Los principales autoantígenos implicados son las proteínas modificadas por la generación de isoketales, que resultan de la peroxidación de lípidos, por daño oxidativo a las membranas biológicas (9) y proteínas de estrés de 70 kDa (HSP70) (10-14).

Los resultados del grupo de Taylor y col., (2018) demuestran que la producción de autoanticuerpos por parte de las células plasmáticas, mecanísticamente contribuyen a la hipertensión en un modelo experimental de lupus eritematoso sistémico, independientemente del daño renal. Estos hallazgos sugieren un potencial papel de las inmunoglobulinas séricas en la hipertensión primaria (15).

## Disfunción endotelial e hipertensión

El endotelio es la capa interna de los vasos sanguíneos. La disfunción endotelial es una característica y predictor para el compromiso cardiovascular o los eventos cardiovasculares adversos como en la enfermedad de arterias coronarias, diabetes mellitus, HTA e hipercolesterolemia. La pérdida de la adecuada función endotelial, puede conducir a edema tisular, inflamación crónica y la

formación de trombos (16). Existe una discusión sobre si la disfunción endotelial pudiese no ser la causa (primaria) de la hipertensión experimental; más bien, es consecuencia (secundaria) al aumento de la presión sanguínea. Claramente se establece que el mecanismo inicial de la disfunción endotelial se asocia a la carencia de los factores de relajación derivados del endotelio, como el óxido nítrico, principalmente y/o la acentuación de varios factores de constricción derivados del endotelio (17).

La disfunción o la disrupción endotelial juegan un papel clave en el inicio y progresión de la hipertensión pulmonar (18). Diferentes condiciones como la inflamación, la hipoxia, los incrementos de la presión y el flujo sanguíneo, el estrés oxidativo, pueden generar en principio disfunción endotelial. El daño vascular producto de los estímulos antes mencionados, pueden posteriormente generar disrupción de las células endoteliales y pérdida de caveolina-1 endotelial, o un segundo escenario de disfunción endotelial, sin disrupción de células epiteliales. Ambos procesos conducen a la activación de vías proliferativas, remodelamiento vascular e hipertensión pulmonar (19-20).

**Disrupción endotelial.** Las caveolas son un subgrupo de balsas lipídicas especializadas (vesículas de membranas plasmáticas cubiertas de proteínas no clatrinadas) de 50 a 100 nanómetros, enriquecidas en glicosfingolípidos, colesterol, esfingomiélin y con proteínas con anclas GPI, localizadas en una variedad de células, entre ellas, las células endoteliales. Cada célula endotelial posee de 5.000 a 10.000 caveolas. Estas estructuras funcionan como sensores de membrana plasmática y responden al estrés.

La caveolina 1 (21-22 kDa) es la principal proteína constituyente de las caveolas, y ayuda al mantenimiento de su conformación. Las células endoteliales poseen los mayores niveles de caveolina 1 (21). Uno de los principales mecanismos de la disrupción endotelial es la pérdida de caveolina-1, la cual ha sido reportada en diferentes modelos experimentales de hipertensión pulmonar (22-23). A esta pérdida, se le adicionan la activación recíproca de vías proliferativas y anti-apoptosis como las de PY-STAT3 y Bcl-xL, las cuales ocurren antes del establecimiento de la hipertensión pulmonar. La pérdida de otras proteínas de membrana como PECAM-1, Tie2, y la guanilato ciclasa soluble ( $\alpha$  y  $\beta$ ), ocurren en tanda, con la pérdida de caveolina-1, lo cual implica una amplia disrupción de la membrana plasmática endotelial (24-25).

**Disfunción endotelial.** Se ha podido demostrar que la integridad de las células endoteliales y la función de la caveolina-1 son factores importantes que determinan la reversibilidad o irreversibilidad de la hipertensión pulmonar (17). Tal afirmación, es consistente con los modelos experimentales de hipoxia en células endoteliales, donde la caveolina 1 y la sintasa de óxido nítrico endotelial (eNOS) forman un complejo, lo cual trae como consecuencia la disfunción de ambos factores. Este mecanismo no implica la disrupción de células endoteliales, ni la pérdida de caveolina-1 u otra proteína de membrana plasmática (20).

### **Deficiencia de magnesio, disfunción endotelial e hipertensión arterial**

Desde el punto de vista nutricional, el magnesio (Mg) regula el recambio de la elastina y el colágeno en la pared de los vasos sanguíneos y la actividad de las metaloproteinasas de matriz; de igual forma, el Mg ayuda a proteger las fibras elásticas de la deposición del calcio y mantiene la elasticidad de los vasos sanguíneos. De acuerdo a su rol biológico, se le puede considerar como antagónico al calcio, y logra además balancear los efectos de las catecolaminas durante el estrés agudo o crónico. El déficit de magnesio en la dieta, puede estar relacionado con el desarrollo de resistencia a la insulina, hiperglicemia y cambios en el metabolismo de los lípidos. Debido a lo anterior, el adecuado manejo de la dieta del paciente hipertenso, con alimentos que garanticen el consumo de las concentraciones adecuadas del Mg, podría ser considerada como una estrategia válida para el control de la presión sanguínea (26).

### **Evidencias experimentales de la disfunción endotelial en modelos murinos y seres humanos**

El efecto protector de la curcumina fue observado en un modelo animal de HTA inducida por cadmio (Cd), estrés oxidativo y disfunción endotelial. Para ello, ratones machos de la cepa ICR, fueron expuestos a 100 mg/L de Cd en el agua para consumo durante 8 semanas. Por su parte, la curcumina fue administrada intragástricamente a dos dosis distintas: 50 o 100 mg/Kg de peso. El Cd indujo hipertensión y un compromiso de la respuesta vascular a la fenilefrina, acetilcolina y nitropusiato de sodio. La curcumina redujo los efectos tóxicos del Cd y protegió de la disfunción vascular por incremento de la respuesta

vascular y por normalización de los valores de la presión sanguínea. El efecto protector vascular de la curcumina en roedores expuestos a Cd, estuvo asociado a la sobre-regulación de la proteína sintasa de óxido nítrico endotelial (eNOS), la restauración de la relación glutatión reducido/glutatión oxidado, y la mejora del estrés oxidativo, como fue indicado por la reducción en la producción de superóxido en el tejido aórtico y reducción del malondialdehído plasmático, proteínas carboniladas en plasma y los niveles de nitrito/nitrato en la orina de los ratones. La curcumina también disminuyó la acumulación del Cd en la sangre y varios órganos, debido principalmente a su acción quelante y a su papel como antioxidante (27).

#### Disfunción endotelial y el factor 4 similar a Krüppel (KLF4)

KLF4 es un factor de transcripción con dominios dedos de zinc conservados. Como un regulador esencial de la homeóstasis vascular, el KLF4, ejerce un efecto protector en las células endoteliales, incluyendo la regulación de la vasodilatación, inflamación, coagulación y el estrés oxidativo. En el año 2019, el grupo de Ban y col., demostraron que KLF4 puede sufrir S-nitrosilación en respuesta al estrés nitrosativo (producido por las especies reactivas derivadas del nitrógeno) en las células endoteliales, lo cual, genera una disminución en su localización nuclear con compromiso de su transactividad. Las técnicas de mutagénesis sitio-dirigida y la espectrometría de masas, revelaron que la S-nitrosilación modifica al KLF4 en el residuo de cisteína 437 de su secuencia (Cys437). Los estudios de funcionalidad, evidenciaron que el tratamiento con S-nitrosoglutatión comprometió la respuestavasodilatadora. En las células epiteliales, la endotelina 1, indujo la S-nitrosilación del KLF4, el cual fue revertido por un antagonista al receptor de endotelina, designado como bosentano. En el modelo de hipertensión arterial pulmonar en ratas-inducido por hipoxia, el KLF4 S-nitrosilado, estuvo significativamente incrementado en tejido pulmonar, con una disminución en su localización nuclear. Este grupo concluyó, que la S-nitrosilación es un nuevo mecanismo para la modificación postraducciona del KLF4 en las células epiteliales y que pudiese estar implicado en la patogénesis de la disfunción vascular y en enfermedades como la hipertensión pulmonar (28).

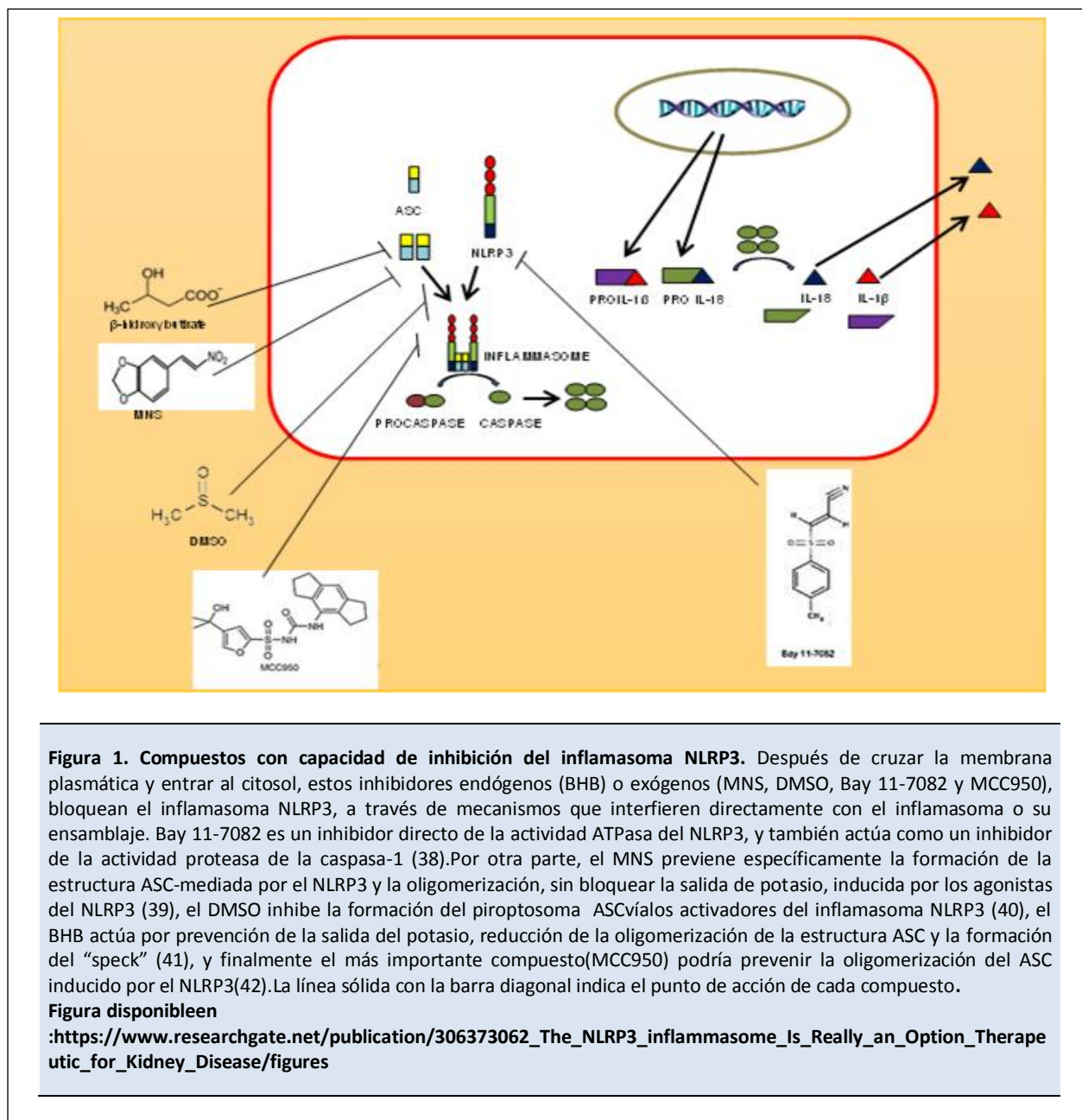
#### Disfunción endotelial en pacientes hipertensos

En población humana la aterosclerosis, la disfunción endotelial y la HTA están estrechamente relacionadas. En un estudio realizado en La Habana, Cuba, en 60 pacientes hipertensos de reciente diagnóstico sin lesión en órganos diana, y comparados con 60 personas no hipertensas, se pudo establecer que, en los hipertensos, el valor medio de diámetro basal de la arteria braquial fue 3,8 mm frente a 3,5 mm en los no hipertensos. Se evidenció correlación para el colesterol total, el colesterol-HDL, el grosor íntimo medio carotídeo, la microalbuminuria y el riesgo cardiovascular global, con respecto al diámetro basal de la arteria braquial. Se concluyó que la determinación del diámetro basal de la arteria braquial mostró resultados promisorios como marcador de disfunción endotelial en la HTA (29).

#### El inflammasoma NLRP3 en la hipertensión arterial)

La figura 1 presenta las vías de activación del inflammasoma NLRP3. Existen evidencias de la activación del inflammasoma NLRP3 en la hipertensión inducida por sal (30) y en otros modelos de hipertensión experimental. En pacientes hipertensos, se han demostrado evidencias de activación de la inmunidad innata, incluyendo incrementos de los receptores similares a Toll (TLR) 2 y 4, en monocitos de sangre periférica (31) y aumento en los niveles plasmáticos de IL-1 $\beta$  y de IL-18 (32-33). El inflammasoma NLRP3, la IL-1 $\beta$  y la IL-18, están implicados en el desarrollo y evolución de enfermedades tales como: HTA, aterosclerosis, diabetes tipo II, gota, malaria, entre otras, y se han sugerido como un blanco quimioterapéutico para la prevención de estas patologías (30, 34). En la modulación de la actividad del inflammasoma NLRP3, participan mecanismos como: los polimorfismos en los genes codificadores de las proteínas del inflammasoma, la ubiquitinación, la regulación redox, la concentración de ATP y la señalización paracrina, mediante factores de transcripción e interleucinas, mecanismos epigenéticos como: la metilación y la expresión de micro-ARN (35). En este sentido, se propone estudiar nuevas terapias que se centren en la eliminación o inhibición de los componentes del inflammasoma NLRP3, de manera individual y conjunta, como opción de tratamiento en enfermedad renal (36); en otro contexto, otros autores sugieren explorar opciones quimioterapéuticas independientes de la vía inflammasoma NLRP3 en enfermedad renal aguda (37). Este componente de la inmunidad innata, puede ser bloqueado por la acción de drogas de naturaleza endógenas o exógenas que





pueden actuar tanto en su proceso de ensamblaje, como en su activación directa (figura 1). Entre éstas podemos mencionar: Bay 11-7082 (38), 3, 4-metilenedioxi-β-nitrostireno o MNS (39), el DMSO o dimetil-sulfóxido (40), β-hidroxi butirato (41) y el compuesto con los mejores valores de IC50 in vitro, MCC950, el cual puede inhibir la oligomerización del componente proteico ASC (el cual posee un dominio de reclutamiento para caspasas y un dominio pireno), e impedir la activación del inflamasoma NLRP3 (42).

**Respuesta inmune adaptativa, microbiota intestinal y la HTA**

Con respecto a las células presentadoras de antígenos (CPA), las células dendríticas, son capaces de interactuar con las altas concentraciones de Na. El catión gana acceso intracelular a través de las subunidades alfa y gamma del canal epitelial de sodio (ENAC) y el intercambiador Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup>, induciendo la activación de las células dendríticas, la producción de IL-1β, la producción de IL-17α, interferón gamma (IFN-γ) por parte de las células T, conduciendo en estos casos, a un estado de mayor inflamación, ya que esta ruta puede llevar a una mayor producción de macrófagos de tipo M1 (proinflamatorios). Otro

elemento celular que se ve afectado es el grupo de células T reguladoras (Tregs), las cuales también evidencian cambios progresivos durante una elevada ingesta de Na, cuya implicación clínica directa es la predisposición a un estado proinflamatorio, representado por el grupo Th17; una disminución de los estados anti-inflamatorios, dependiente de las células Tregs. Un equilibrio entre la reactividad de células T proinflamatorias y la supresión inflamatoria inducida por células Tregs, determina el desarrollo de HTA, como lo demuestra la mejora de la hipertensión, con la transferencia adoptiva de células Tregs, en varios modelos animales (1).

Múltiples evidencias podían ser citadas, para dar apoyo a esta aseveración, por ejemplo, en un estudio de 15 individuos voluntarios sanos, se determinó que con una dieta hipersódica, se observó una disminución inicial del grupo de células Th17 en los primeros 3 días, que luego aumentaron hasta el día 17. En contraposición, el grupo de células Tregs, tuvo un comportamiento inverso, disminuyendo su concentración durante el periodo de alta salinidad (43). La ingesta elevada de sal en ratones, reduce la carga bacteriana de *Lactobacillus murinus* en la microbiota intestinal y a su vez el tratamiento de estos mismos animales con *L. murinus*, suprime la exacerbación inducida por la sal, de la HTA, al modular las células Th17. En un estudio piloto en seres humanos, a través de un desafío moderado con alto contenido de sal, se verificó la reducción de la supervivencia intestinal de *Lactobacillus* spp., aumentando el número de células Th17, incrementándose así la PA (44).

#### Microbioma intestinal, ácidos grasos de cadena corta e HTA

Los ácidos grasos de cadena corta (SCFAs) constituyen la clase principal de productos del metabolismo bacteriano y son sintetizados principalmente en el colon humano, a partir de la fermentación bacteriana. Los SCFAs como el acetato, propionato y butirato reducen la activación endotelial, inducida por mediadores pro-inflamatorios, al menos en parte, por activación de los receptores acoplados a proteínas-G (GPRs): GPR41 y GPR43. En el trabajo de Robles-Vera y col., 2020 aortas de ratas y células endoteliales aórticas de ratas, fueron incubadas con 1  $\mu$ M de Angiotensina II (AngII) por 6 horas, en presencia o ausencia de SCFAs, a concentraciones de 5-10 mM. En células endoteliales de la aorta de ratas, la AngII redujo la producción de óxido nítrico (NO), estimulada

por el ionóforo de calcio A23187; incrementó las especies reactivas derivadas del oxígeno (ROS), ambos procesos dependientes de la NADPH oxidasa y de las mitocondrias; disminuyó la fosforilación de la fosfoproteína estimulada por vasodilatadores (VASP) en el sitio Ser239; redujo el nivel del ARNm de GPR41 y GPR43; y redujo la respuesta relajante dependiente del endotelio a la acetilcolina en la aorta. La coincubación con acetato y butirato, pero no con propionato, incrementó tanto la producción de NO y la pSER239-VASP, redujo la concentración intracelular de ROS y mejoró la respuesta de relajación a la acetilcolina. Los efectos benéficos del butirato fueron inhibidos por el antagonista del receptor GPR41, el  $\beta$ -hidroxibutirato, y por el antagonista al receptor GPR43, designado GLPG0794. El butirato inhibió la bajoregulación del GPR41 y GPR43 inducido por AngII, sin efecto alguno del acetato y propionato (45). Al constituir la AngII, el principal péptido del sistema renina-angiotensina-aldosterona, y ser un estímulo fuerte para que la NADPH oxidasa produzca ROS en la pared vascular, lo cual genera estrés oxidativo vascular y disfunción endotelial. Así la exposición crónica a la AngII induce hipertensión y remodelamiento vascular (7, 46). En términos sencillos, estos autores sostienen que el acetato y el butirato mejoran la disfunción endotelial, inducida por la AngII, porque incrementan la biodisponibilidad del NO. El efecto protector del butirato parece estar relacionado a la activación de GPR41/43, mientras que el efecto del acetato fue independiente de los receptores antes señalados (45).

#### Hipertensión arterial e inmunidad celular

La respuesta inmunológica frente a la ingesta de Na, opera actuando sobre el sistema fagocítico mononuclear, resultando en una respuesta proinflamatoria que sigue acentuando aún más los procesos patológicos ya mencionados. En este caso, el exceso de sal, modifica el equilibrio entre los macrófagos proinflamatorios y anti-inflamatorios (macrófagos M1 y M2 respectivamente), todo esto sustentado en investigaciones en donde la lesión pulmonar inducida por el lipopolisacárido, ha puesto de manifiesto que el NaCl elevado, induce la formación de macrófagos M1 proinflamatorios y la supresión de los M2 antiinflamatorios (2). Otro dato importante es que la atenuación de los macrófagos M2 contribuye al desequilibrio inmunitario proinflamatorio.

En tres modelos murinos de hipertensión experimental (inducidas por AngII, éster de metilo nitroarginina-L-NAME designado como "L-NAME" y el

modelo de hipertensión sensible a la sal) se evidenció una acumulación de células mieloides periféricas con el fenotipo CD11+Gr1+ en sangre y bazo de ratones hipertensos. Estas células expresan marcadores de superficie y factores de transcripción asociados con inmadurez e inmunosupresión. De igual manera, estas producen peróxido de hidrógeno (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) para suprimir la activación de las células T. Estas son características de un grupo celular denominado células supresoras, derivadas de la línea mieloides (MDCs). La depleción de MDCs hipertensivas incrementan la presión sanguínea y la inflamación renal. En contraposición, la transferencia adoptiva de MDCs del tipo salvaje hasta ratones hipertensos redujo la presión sanguínea, mientras la transferencia de MDCs deficientes de NADPH oxidasa-2 no lo hizo. Estos resultados permitieron inferir que la acumulación de MDCs es una característica de los modelos experimentales de hipertensión. Las MDCs limitan la inflamación y el incremento de la presión sanguínea a partir de la producción de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (47).

Otro grupo celular importante descrito es el correspondiente a las células linfoides innatas (ILCs), las cuales han evidenciado cumplir un papel en el inicio, regulación y resolución de la inflamación (48). Las ILCs son linfocitos innatos que carecen de los arreglos del receptor para antígeno. Las ILCs se agrupan de acuerdo a los marcadores de superficie, factores de transcripción, y citocinas efectoras, en tres diferentes grupos: ILCs 1, 2 y 3. El interferón- $\gamma$  es producido por las ILCs 1, IL-5 e IL-13 por ILCs 2, y finalmente la IL-17A y/o la IL-22 por la ILC 3. Las células asesinas naturales (NK) pertenecen a las ILC 1 y son las únicas a las cuales se les ha descrito un papel en la hipertensión (49). El tratamiento con AngII, causó un reclutamiento de células NK en la pared aórtica, en ratones que carecieron de los genes T-Box 21 (Tbx21, caja T 21) o INF- $\gamma$ . La depleción de células NK mediante el uso de anticuerpos anti-NK1.1, redujo la disfunción dependiente e independiente del endotelio, inducido por una infusión de AngII; sin embargo, éstas células parecen no jugar un papel importante en la elevación de la presión sanguínea dependiente del estímulo (AngII) (50).

Las células dendríticas (DCs) son células presentadoras de antígenos profesionales (APCs), caracterizadas por la expresión de CD11c (integrina  $\alpha$ ) las cuales activan linfocitos T vírgenes, orquestando la inmunidad adaptativa. Las DCs son particularmente abundantes en el riñón, formando una red celular confinada al intersticio de los túbulos renales (51). Mediante el uso de ratones transgénicos, el grupo de Hevia y col., en el año 2018, demostraron que las

APCs, son requeridas para el desarrollo de la hipertensión, y que la ablación/restitución de éstas, genera cambios rápidos en la presión sanguínea de ratones expuestos a AngII + dieta alta en NaCl. De igual manera, Las APCs fueron necesarias para la inducción de los componentes del sistema renina-angiotensina-aldosterona y afectaron la modulación de la natriuresis y el transporte tubular de sodio. Consistente con la prevención de la hipertensión, la ablación de las APCs, también previno la hipertrofia cardíaca y la inducción de diversos marcadores de daño cardíaco y renal (52).

### **Inmunopatogénesis y el consumo de sodio ¿poco o mucho?**

Teniendo en cuenta que los excesos de sal son negativos para nuestro organismo, se debe tener presente que una ingesta de Na muy baja, también puede ser proinflamatoria y contraproducente. Un estudio demostró que comparando los dos escenarios (uno con alta ingesta de Na = 160 mmol/día, y otro con baja ingesta de Na = 60 mmol/día), hubo una mayor concentración de proteína C reactiva, TNF- $\alpha$  e IL-6, activación del SRAA, y resistencia a la insulina, con dietas deficientes de Na (53-58). En 75 pacientes hipertensos con enfermedad renal crónica y una dieta de restricción de sal durante un mes, se determinó el sodio y el potasio en orina de 24 horas, para verificar su ingesta de sal, seguido de un año y medio de seguimiento. La cuantificación del Na en la orina de 24 horas, ayuda a predecir el efecto antihipertensivo potencial de la reducción de la sal en la dieta de los sujetos con enfermedad renal crónica. La restricción de sal redujo la presión arterial, especialmente en pacientes con una ingesta diaria estimada de sodio > 150 mmol/día. La reducción de la ingesta de sodio sobre los 20 mmol/día, redujo tanto la presión arterial, como la proteinuria (59).

### **Citocinas y los riñones**

Las citocinas también afectan la función tubular renal, al aumentar la síntesis local de angiotensinógeno y AngII, promoviendo la retención de Na y aumentar el volumen extracelular en la hipertensión (1). El medio inflamatorio propagado por la infiltración de células T en el riñón hipertensivo, puede alterar el manejo del Na y promover la lesión renal (53). Se han descubierto tres citocinas que poseen implicación en la disfunción renal hipertensiva, ellas son: la IL-17, IFN- $\gamma$  y el TNF $\alpha$ . Este grupo de

citocinas es producido por grupos celulares como los linfocitos Th17 y por los linfocitos T CD4+ y T CD8+. Se ha visto que la deficiencia de IL-17A o IFN- $\gamma$ , podría limitar la expresión de transportadores de Na en el túbulo proximal, favoreciendo la excreción de Na, disminuyendo la respuesta hipertensiva crónica. Para seguir reafirmando la participación de los linfocitos T, en la patogénesis de la hipertensión, existen múltiples ensayos realizados en animales que han revelado que, en estos modelos de hipertensión crónica, se manifiesta una mayor infiltración inmunitaria en la adventicia vascular y en el riñón (58, 60-61).

Además, en situaciones antagónicas como la de ratones con carencia de linfocitos T, se determinó la presencia de respuestas atenuadas a la hipertensión experimental, fenómeno que fue restaurado luego de la transferencia de células T, por lo que resulta meramente necesario reconocer y analizar la implicación de este grupo celular en la HTA y determinar como la expresión de transportadores de Na se ve alterada. La PA puede elevarse por vasoconstricción o aumentando el volumen circulante. Valiéndonos de la última condición, podemos decir que el exceso en la reabsorción de Na, actúa contrarrestando las respuestas natriuréticas, generando el proceso hipertensivo, y en este caso se induciría este mecanismo ante la presencia de la AngII, la cual es liberada localmente, tras la estimulación por las citocinas que secretan las células T (62-63).

Tras dos semanas de infusión de AngII, se produce activación de transportadores de Na distales (cotransportador cortical Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-2Cl<sup>-</sup> (NKCC), cotransportador NCC y ENaC) y la inhibición de los transportadores proximales (isoforma 3 del intercambiadora Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> (NHE3), isoforma 2 del transportador de Na<sup>+</sup>/fosfato (NaPi2), y NKCC medular) en ratas Sprague Dawley, por la producción de citocinas durante la hipertensión después de la infusión de AngII, demostrándose así la hipótesis, que el IFN- $\gamma$  e IL-17A facilitan la estimulación por AngII en los transportadores distales o que previenen la depresión natriurética por presión de los transportadores proximales (58).

Otro de los hallazgos de este estudio es que la infusión por dos semanas de AngII, provocó hipertensión en ratones tipo salvaje (WT), al igual que en ratones que carecían de la producción de citocinas del tipo IFN- $\gamma$  o IL-17A; sin embargo, los valores finales de PA fueron de 25 a 20 mmHg inferiores en el último grupo, en comparación con el primero. También se

evidenció una reducción del 30% de la respuesta natriurética en el grupo de ratones WT, pero en el segundo grupo, la disminución no fue significativa en comparación al control, además los ratones con ausencia en la producción de las citocinas ya citadas, excretaron un mayor porcentaje del Na, inyectado durante las 4 horas una vez iniciado el estudio (58).

Esta capacidad no se reflejó en diferencias significativas en la abundancia del transportador de Na al inicio del estudio, pero puede reflejar un menor potencial de inflamación en todo el animal. Otros datos basados en este estudio, permiten evidenciar como la comparación con ratones WT infundidos con AngII, y el genotipo IFN- $\gamma$  knockout, mostró supresión proximal, en la rama gruesa de la porción ascendente del asa de Henle y de los transportadores en los túbulos contorneados distales; sin embargo, la PA durante la infusión de AngII se suprime en la misma medida tanto en los ratones IFN- $\gamma$  knockout, como en los ratones IL-17A knockout, que respaldan la importancia y el potencial compensador de la respuesta presión-natriuresis en el túbulo proximal del riñón (58).

#### ¿Cómo la dieta de potasio afecta el exceso de la volemia? Sistema calicreínas-cininas

El potasio (K) es un ion preponderantemente intracelular, involucrado en mantener los potenciales de membrana de los tejidos excitables, como los nervios y los músculos. Sus valores tienen un efecto en el mantenimiento de la volemia en los seres humanos y por lo tanto podría conllevar a ser participe en la génesis de un trastorno hipertensivo, ya que la mayor parte de su control se produce a nivel renal (64-67).

Existen datos generados a partir del estudio NHANES realizado en el periodo 2007-2008, en el cual se estimó que en los Estados Unidos tanto hombres como mujeres estaban consumiendo K por debajo de los niveles recomendados (4.700 mg/día), ubicándose la ingesta media en mujeres alrededor de 2.290 mg/día y en hombres en 3.026 mg/día (68), y correlacionar estos datos con el hecho de que una de las enfermedades más preponderantes en los Estados Unidos es la HTA, demuestra el vínculo de este electrolito con dicha condición. Así pues, se ha visto que ingerir dietas altas en K, se ha relacionado con una reducción en las cifras de PA, disminuyendo así el riesgo de padecer accidentes cerebrovasculares. La estrategia para aumentar la ingesta de K, es consumir

alimentos naturales, como frutas y verduras, en lugar de usar suplementos de K, dado que las fuentes naturales contienen una variedad de otros nutrientes beneficiosos, asegurando una mayor entrada celular de K a cambio de Na, además, también están desprovistos de los posibles efectos adversos de los aniones cloruro (69-75).

La concentración normal de K en el fluido extracelular es de 3,5-5,3 mEq/L, por lo que el estricto balance entre los aumentos y descensos, es absolutamente necesario, ya que variaciones extremas de estos rangos no son compatibles con la vida (68). Además, se ha demostrado que alrededor del 90% del K del organismo, es excretado por la vía urinaria, mientras que el otro 10% es excretado por el tracto gastrointestinal. Por tal motivo resulta necesario conocer el mecanismo de funcionamiento renal que permite esto.

El control de la secreción de K se produce en la nefrona distal sensible a aldosterona (ASDN), que involucra a la segunda porción del túbulo contorneado distal (DCT2), el túbulo de conexión (CNT) y el conducto colector cortical (CCD) (76). Su salida del intersticio arranca desde la membrana basolateral de las células en la ASDN, por medio de una bomba de Na-K-ATPasa. El K deja las células principales en la CNT y CCD, y por canales de K en el dominio apical de las células del DCT2. Este proceso es posible gracias a un gradiente electroquímico que facilita el movimiento de K, el cual se establece por la reabsorción de Na a través del canal ENaC, que crea un potencial eléctrico transepitelial-negativo en el lumen (69).

Ante el aumento de la ingesta de K, se producirá un incremento de su concentración plasmática, lo que, a nivel suprarrenal, específicamente en su zona glomerular, se traducirá en una producción de aldosterona, la cual se secretará y ello lleva a un aumento de la actividad de la bomba Na-K-ATPasa de la membrana basolateral de las células de la ASDN, así como también se estimulará la expresión de canales ENaC, los cuales tienen como función reabsorber el Na (68-69).

Se debe tener presente que en la primera porción del DCT (DCT1) se expresan cotransportadores sodio-cloro sensible a tiazidas (NCC), los cuales se encuentran ubicados mucho antes que el DCT2, en donde encontramos a la ASDN, por lo que a nivel de DCT1 solo encontramos el NCC, el cual al estar activo, provoca una reabsorción de Na, que

evitará que en la ASDN se reabsorba el mismo, por acción de la aldosterona, no estableciéndose así el potencial eléctrico transepitelial-negativo en el lumen, que permitirá la salida de K, por lo que se establecerá una hipercalemia por reducción en su excreción (68-69).

Resulta interesante saber que el término paradoja de la aldosterona, hace referencia a que su secreción puede retener Na en situaciones de baja ingesta de NaCl o agotamiento del volumen intravascular, sin producir kaliuresis, o como hormona kaliuretica en situaciones de exceso de K (68, 76). Ante el incremento en los niveles de K, se estimula la secreción de aldosterona, lo que conlleva a la activación de una familia de quinasas, conocidas como quinasas sin lisina (WNK), las cuales presentan 4 dominios (WNK-1-WNK-4), teniendo en cuenta que las WNK-2 no se expresan en el riñón. La responsable de producir una acción kaliuretica por inhibición de la activación de NCC es la WNK-4, la cual por inactivación de la ruta SPAK/OSR1, lleva a que el canal NCC no se exprese y por lo tanto no haya reabsorción de Na en el DCT1. Se ha visto también, que la ruta de activación de WNK-4 en el DCT1, se encuentra muy vinculada con los niveles intracelulares de cloro (Cl), los cuales aumentan, ante elevaciones en la concentración plasmática de K, lo que induce la despolarización de las células principales del DCT1, provocando elevación del Cl y por lo tanto alterando la actividad de WNK-4, disminuyendo la actividad de la vía SPAK/OSR1, frenándose la expresión de NCC. Ante la ausencia de K, se ha evidenciado que los niveles de Cl disminuyen, por lo que WNK-4, se autofosforila y se inactiva, no pudiendo evitar el funcionamiento de la ruta SPAK/OSR1, y esto también está dado porque la actividad de WNK-1 y WNK-3 se acentúan en ausencia de WNK-4, expresándose así los canales NCC (76, 77).

Luego que el Na no es reabsorbido en el DCT1, el flujo avanza hacia el DCT2, en donde en presencia de la aldosterona se activan tres canales de gran importancia que van a permitir: primero, que el Na sea reabsorbido por ENaC, el cual aumenta su expresión en la porción apical ante la presencia de aldosterona, y segundo, la creación del potencial eléctrico transepitelial-negativo en el lumen, que conllevará a que se expresen dos canales conocidos como canal de K de la médula renal externa (ROMK) activado por la reabsorción de Na y la creación del potencial eléctrico transepitelial-negativo en el lumen, por lo que dicho lumen se positivice, y los canales de alta conductancia a K (BK o Maxi-K) se activen por un aumento del flujo

luminal. Ante dicha situación el efecto kaliurético se enciende, aumentando la tasa de filtración glomerular. Por dichos motivos se ha resaltado como la dieta rica en K puede tener efectos beneficiosos a nivel de la PA (76, 78).

Otro punto importante que apoya aún más las propiedades modificantes de la volemia por una dieta rica en K, se encuentran en enterocitos por la detección de la ingesta de K, que también genera una modificación en su homeostasis, por la sola percepción de ello en el bazo. Ante una ingesta de alimentos ricos en K, se ha determinado que el efecto kaliurético se activa, bien sea por inhibición del NCC en DCT1, así como por un incremento a nivel de las células en los segmentos ASDN, en su región apical de canales como el ENaC y el Maxi-K. Esto se ha sugerido a partir de datos que mencionan la activación de la función renal excretora de K, independientemente de la concentración plasmática del mismo, o de la actividad mineralocorticoidea (68-69). Además, existen datos que sugieren que la activación del SRAA se da por disminución en los niveles de K (76, 79).

Los alimentos ricos en K, no solo tienen propiedades hipotensoras, por los grandes aportes de este electrolito al organismo. Dichos productos también aportan gran cantidad de iones precursores de bicarbonato, y su importancia radica en que aumentar los niveles de álcalis facilita la excreción renal de la carga de K, esto se explica por el hecho de que cuando los niveles de bicarbonato aumentan, el pH luminal es elevado, dicho estímulo provoca un aumento de ENaC, pero también, los aumentos del pH intracelular, incrementan la actividad de los canales ENaC, ROMK y Maxi-K. Por tanto, los efectos de un pH alcalino son procesos adicionales que favorecen la liberación de K luego de su ingestión (68, 80).

### Sistema calicreínas-cininas

Los efectos hipotensores del K, siguen demostrándose en distintos experimentos: la alta ingesta de K, tanto en ratas hipertensas como en humanos, ha atenuado las lesiones de la insuficiencia renal, entre ellas la esclerosis glomerular y la dilatación tubular en ratas Dahl sensibles a la sal; a su vez, también previene el daño isquémico, reduce la lesión endotelial, el engrosamiento de la pared arterial y la mortalidad de los accidentes cerebrovasculares en ratas hipertensas. En este apartado, se desea evidenciar como los efectos del K, tienden a tener una

respuesta benéfica en los niveles de PA, a través del sistema calicreínas-cininas. Es necesario saber que el sistema calicreínas-cininas renal, está involucrado en el balance homeostático del agua y el Na. Dicho complejo enzimático es sintetizado en la nefrona distal, lugar en donde el K es secretado. Un estudio con microscopía electrónica, reveló que una dieta alta en K producía hipertrofia e hiperplasia de las células que contenían calicreína, incluida la hipertrofia de los componentes del complejo de Golgi y del retículo endoplásmico rugoso, y un gran número de vesículas de tipo secretor que contienen calicreína (81, 82).

Apoyados en estas teorías y en los hallazgos del siguiente estudio en donde se expuso el papel potencial del sistema calicreínas cininas en la reducción de la PA, luego de una ingesta de suplementos de K, se analizó la expresión de los componentes de dicho sistema, a partir de ratas espontáneamente hipertensas. Los resultados en esta investigación mostraron que la ingesta alta de K, provocó aumentos en la expresión de calicreína renal y en el receptor de bradicinina B2, así como también hubo aumentos en la excreción urinaria de cininas, GMPc y AMPc y además se demostró que la alta ingesta de K, atenuó el aumento de la PA en ratas espontáneamente hipertensas. Contrario a lo evidenciado en situaciones en las que ratas knockout para el gen que codifica para el receptor de bradicinina B2 (B2KO), muestran una conducta distinta tras la ingesta de Na. Luego de 8 semanas de ingerir una dieta hipersódica, la PA sistólica fue 15 mmHg más alta, en comparación con ratones sometidos a una dieta normal en Na, además se determinó que los ratones con delección del receptor B2KO desarrollaron hipertensión inducida por la sal mucho más rápido y tuvieron un punto de presión sanguínea final más elevado (83). Estos resultados demuestran no solo la importancia de una dieta hiperpotásica para evitar este tipo de trastornos, sino también la participación del sistema calicreína-cinina en la homeostasis de la PA. Es de resaltar también que este estudio, es el primero en demostrar aumentos tanto en la proteína de la calicreína renal y los niveles de ARNm después del suplemento de K.

Para finalmente dar a entender: ¿cómo la ingesta de K se ve involucrada en aumentos de los niveles de excreción urinaria de cininas, GMPc y AMPc? se planteó un esquema de acción para demostrar el efecto hipotensor del sistema, y los aumentos de los elementos y mediadores moleculares ya mencionados. Tras una ingesta de K, se produce un

aumento en los niveles de calicreína renal, que conllevan a una escisión del cininógeno, para producir aumentos en los niveles de cinina. La unión de la cinina al receptor de bradicinina B2 estimula a la fosfolipasa A2, con aumentos en la formación de prostaciclina. Dicha molécula se une a su receptor, para generar estimulación de la adenilato ciclasa, y así elevar los niveles de AMPc. En la orina, el aumento del AMPc, representan un posible mecanismo de regulación positiva de la expresión de la calicreína y del receptor B2 de bradicinina. La expresión de AMPc, también demostró estar implicada en incrementar los niveles de ARNm del receptor B2 de bradicinina y del tejido de calicreína en cultivos de células primarias del túbulo proximal renal de humanos(84).

Otra ruta alternativa, se da al momento de activarse el receptor B2 de bradicinina, el cual estimula a la fosfolipasa C, que lleva a la formación de NO. La elevación del NO estimula a la guanilato ciclasa para que se produzca GMPc, el cual poco a poco irá elevando sus niveles. En el estudio citado, se evidenció también que los aumentos en la cinina, tras la administración de K, resultan en aumentos a nivel urinario de GMPc. Por lo que GMPc y AMPc elevado, se correlaciona con relajación y un efecto antiproliferativo de células musculares lisas, lo cual es consistente con el efecto de reducción de la PA en ratas hipertensas, que fueron expuestas a una alta ingesta de K. En contraste, a lo desarrollado acá, se ha señalado que niveles reducidos de calicreína urinaria o renal, han estado presentes en ratas genéticamente hipertensas. Además, el mismo estudio expresó los efectos protectores contra la lesión renal dados por la ingesta de K. Por lo que resulta imperativo orientar el tratamiento de la HTA, no solo disminuyendo el consumo de NaCl, si no también aumentando el consumo de K (85-86).

### **Consideraciones finales y perspectivas**

Existe un trabajo que señala: “la inmunidad no es causal de la hipertensión”, sino, un importante mecanismo secundario (87). La inmunidad aberrante, puede desencadenar la disfunción endotelial, pero casi nunca es la causa principal de HTA; pero, en la evolución de la HTA, no se requiere de un estado aberrante, más bien de estímulos que contribuyan a inducir rutas proinflamatorias y suprimir las antiinflamatorias, como lo es el consumo de sal; sin embargo, el mecanismo no solo se limitará a producir disfunción endotelial, la génesis de la hipertensión por

alteraciones inmunológicas, va más allá, desde alteraciones de transportadores de Na, infiltración linfocitaria al riñón, hasta la estimulación constante del SRAA (1-5, 7).

Con lo anteriormente mencionado, el mecanismo patogénico de inmunidad no está limitado solo a disfunción y a rigidez endotelial, ha resultado desafiante e innovador evidenciar como la constante reabsorción de Na, por activación de canales ubicados en el sistema tubular renal, estimulada por liberación de interleucinas, se encuentra estrechamente vinculada con el proceso patológico hipertensivo, la contribución de la inmunidad a la HTA, es conceptualmente similar a la hipertrofia y calcificación de la pared vascular inducida por HTA. Los avances en la investigación han descubierto, que el proceso se profundiza y cobra mayor protagonismo en la génesis de la hipertensión, simplemente se requieren de ciertos estímulos para lograr que el sistema inmunológico altere la homeostasis del manejo del sodio, y transforme al individuo en una persona hipertensa, sin siquiera serlo, con esto se quiere dejar en claro, que los mecanismos patogénicos no solo van orientados al sistema circulatorio. La alteración como se ha revelado abarca muchísimas otras rutas, y los desequilibrios implican estirpes celulares linfocitarias, macrófagos, células dendríticas y diversas interleucinas que, por el nivel de participación, se puede asegurar que el sistema inmunológico pasa de ser un participante secundario (87), a ser un protagonista. La respuesta inmune adaptativa, a través de las células T, también se han relacionado con la génesis de HTA y su daño a riñones, a la pared arterial y en el sistema nervioso central (como órganos diana), por lo que hablar de una participación secundaria, no sería adecuado.

Las perspectivas de lo presentado aquí, son mucho más amplias: La potencialidad prohipertensiva de la inflamación en estos órganos diana, ha sido demostrada en estudios en los cuales se ha reducido la inflamación con una variedad de tratamientos (micofenolato de mofetilo, por ejemplo), que son inmunosupresores, y resultan en la prevención o mejoría de la hipertensión en prácticamente todas las cepas hipertensas de ratas y ratones. Más aún, la inducción experimental de inflamación renal se asocia con aumento de la PA (88). Antes de finalizar, queremos destacar el papel de una subpoblación de células presentadoras de antígenos como macrófagos asociados a tumores (TAMs) que expresan una lectina del tipo C-específica para células dendríticas,

designadas como DC SING+. Estas subpoblaciones tienen una función inmunosupresora y de promoción de tumores y pueden servir como un indicador de pronóstico y blanco terapéutico en tumores de músculo (89). Estas células están implicadas en infecciones por algunos virus. Un análisis inmunohistoquímico de muestras de pacientes sometidos a cirugía a corazón abierto, mostró un aumento moderado y específico de sitio de células inflamatorias en el miocardio auricular de pacientes con fibrilación atrial en comparación con aquellos en ritmo sinusal, con población predominante de linaje monocito-macrófago. Estas células y sus productos de citocinas pueden influir en la remodelación auricular y

la persistencia de la fibrilación atrial (90). Los resultados del grupo de Perros y col., (2007) apoyan el concepto que las células dendríticas inmaduras se acumulan en los vasos pulmonares remodelados y, por lo tanto, podrían estar involucradas en la inmunopatología de la hipertensión pulmonar (91).

### Conflictos de interes

Ninguno por declarar

### Referencias

- Oparil S, Acelajado MC, Bakris GL, Berlowitz DR, Cifková R, Dominiczak AF, Grassi G, Jordan J, Poulter NR, Rodgers A, Whelton PK. Hypertension. *Nat Rev Dis Primers* 2018; 4: 18014. [[PubMed](#)][[Google Scholar](#)]
- Afsar B, Kuwabara M, Ortiz A, Yerlikaya A, Sırıopol D, Covic A, Rodríguez-Iturbe B, Johnson RJ, Kanbay M. Salt Intake and Immunity. *Hypertension* 2018; 72:19-23. [[PubMed](#)][[Google Scholar](#)]
- Rodríguez-Iturbe B. La participación de la inmunidad en la patogenia de la hipertensión arterial. *Nefrología* 2020; 40, 1. [[PubMed](#)][[Google Scholar](#)].
- Adrogué HJ, Madias NE. The impact of sodium and potassium on hypertension risk. *Semin Nephrol* 2014; 34:257-72. [[PubMed](#)][[Google Scholar](#)]
- Rodríguez-Iturbe B, Pons H, Johnson RJ. Role of the Immune System in Hypertension. *Physiol Rev* 2017; 97: 1127-64. [[PubMed](#)][[Google Scholar](#)]
- Suckling RJ, He FJ, Markandu ND, MacGregor GA. Dietary salt influences postprandial plasma sodium concentration and systolic blood pressure. *Kidney Int* 2012; 81: 407-11. [[PubMed](#)][[Google Scholar](#)]
- Buelvas N, Vielma-Guevara JR. Hipertensión arterial: ingesta de sal y mecanismos de patogénesis. Una revisión. *Avan Biomed* 2020; 9: 16-29. [[Google Scholar](#)]
- Wolf VL, Ryan MJ. Autoimmune Disease-Associated Hypertension. *Current Hypertension Reports* 2019; 21: 10. [[PubMed](#)][[Google Scholar](#)]
- Kirabo A, Fontana V, de Faria AP, Loperena R, Galindo CL, Wu J. DC isoketal-modified proteins activate T cells and promote hypertension. *J Clin Invest* 2014; 124: 4642-56. [[PubMed](#)][[Google Scholar](#)]
- Rodríguez-Iturbe B, Franco M, Tapia E, Quiroz Y, Johnson RJ. Renal inflammation, autoimmunity and salt-sensitive hypertension. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2012; 39: 96-103. [[PubMed](#)][[Google Scholar](#)]
- Rodríguez-Iturbe B, Pons H, Quiroz Y, Lanasa MA, Johnson RJ. Autoimmunity in the pathogenesis of hypertension. *Nat Rev Nephrol* 2014; 10: 56-62. [[PubMed](#)][[Google Scholar](#)]
- Rodríguez-Iturbe B, Lanasa MA, Johnson RJ. The role of autoimmune reactivity induced by heat shock protein 70 in the pathogenesis of essential hypertension. *Br J Pharmacol* 2019; 176: 1829-38. [[PubMed](#)][[Google Scholar](#)]
- Parra G, Quiroz Y, Salazar J, Bravo Y, Pons H, Chavez M, Johnson RJ, Rodríguez-Iturbe B. Experimental induction of salt-sensitive hypertension is associated with lymphocyte proliferative response to HSP70. *Kidney Int Suppl* 2008; 111: S55-9. [[PubMed](#)][[Google Scholar](#)]
- Pons H, Ferrebuz A, Quiroz Y, Romero-Vasquez F, Parra G, Johnson RJ, Rodríguez-Iturbe B. Immune reactivity to heat shock protein 70 expressed in the kidney is cause of salt-sensitive hypertension. *Am J Physiol Renal Physiol* 2013; 304: F289-99. [[PubMed](#)][[Google Scholar](#)]
- Taylor EB, Barati MT, Powell DW, Turbeville HR, Ryan MJ. Plasma cell depletion attenuates hypertension in an experimental model of autoimmune disease. *Hypertension* 2018; 71 (4): 719-28. [[PubMed](#)][[Google Scholar](#)]
- Bai B, Yang Y, Wang Q, Li M, Tian C, Liu Y, Aung LHH, Li PF, Yu T, Chu XM. NLRP3 inflammasome in endothelial dysfunction. *Cell Death Dis* 2020; 11: 776. [[PubMed](#)][[Google Scholar](#)]
- Bernatova I. Endothelial Dysfunction in Experimental Models of Arterial Hypertension: Cause or Consequence? *BioMed Res Int* 2014; 598271. [[PubMed](#)][[Google Scholar](#)]
- Mathew R. Endothelial Dysfunction and Disruption in Pulmonary Hypertension. In *Cardiovascular Risk Factors in Pathology*. DOI: 10.5772/intechopen.92177. 2020. [[Google Scholar](#)]
- Mathew R. Pathogenesis of pulmonary hypertension: A case for caveolin-1 and cell membrane integrity. *American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology*. 2014; 306: H15-25. [[PubMed](#)][[Google Scholar](#)]
- Mathew R. Cell-specific dual role of caveolin-1 in pulmonary hypertension. *Pulmonary Medicine*. 2011; 2011:573432. [[PubMed](#)][[Google Scholar](#)]
- Frank PG, Woodman SE, Park DS, Lisanti MP. Caveolin, caveolae, and endothelial cell function. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2003; 23: 1161-8. [[Google Scholar](#)]



22. Jasmin JF, Mercier I, Hnasko R, Cheung MW, Tanowitz HB, Dupuis J, Lisanti, MP. Lung remodeling and pulmonary hypertension after myocardial infarction: Pathogenic role of reduced caveolin expression. *Cardiovascular Res* 2004;63: 747-55. [\[PubMed\]](#)[\[Google Scholar\]](#)
23. Achcar RO, Demura Y, Rai PR, Taraseviciene-Stewart L, Kasper M, Voelkel NF, Cool CD. Loss of caveolin and heme oxygenase expression in severe pulmonary hypertension. *Chest*.2006; 129: 696-705. [\[PubMed\]](#)[\[Google Scholar\]](#)
24. Huang J, Wolk JH, Gewitz MH, Mathew R. Progressive endothelial cell damage in an inflammatory model of pulmonary hypertension. *Exp Lung Res* 2010; 36: 57-66. [\[PubMed\]](#)
25. Mathew R, Huang J, Shah M, Patel K, Gewitz M, Sehgal PB. Disruption of endothelial-cell caveolin-1alpha/raft scaffolding during development of monocrotaline-induced pulmonary hypertension. *Circulation* 2004; 110: 1499-506. [\[PubMed\]](#)[\[Google Scholar\]](#)
26. Kostov K, Halacheva L. Role of Magnesium Deficiency in Promoting Atherosclerosis, Endothelial Dysfunction, and Arterial Stiffening as Risk Factors for Hypertension. *Int J Mol Sci* 2018; 19: 1724. [\[PubMed\]](#)[\[Google Scholar\]](#)
27. Kukongviriyapan U, Pannangpetch P, Kukongviriyapan V, Donpunha W, Sompamit K, Surawattanan P. Curcumin Protects against Cadmium-Induced Vascular Dysfunction, Hypertension and Tissue Cadmium Accumulation in Mice. *Nutrients* 2014; 6: 1194-208. [\[PubMed\]](#)
28. Ban Y, Liu Y, Li Y, Zhang Y, Xiao L, Gu Y, Chen S, Zhao B, Chen C, Wang, N. S-nitrosation impairs KLF4 activity and instigates endothelial dysfunction in pulmonaryarterial hypertension. *Redox Biology* 2019; 21: 101099. [\[PubMed\]](#)[\[Google Scholar\]](#)
29. León-Álvarez JL, Guerra-Ibañez G, Yanes Quesada MA, Calderín-Bouza RO, Gutiérrez-Rojas A. Disfunción endotelial en hipertensos de reciente diagnóstico. *Rev Cubana Med* 2014; 53:[\[Google Scholar\]](#)
30. Liu D, Zeng X, Li X, Mehta JL, Wang X. Role of NLRP3 inflammasome in the pathogenesis of cardiovascular diseases. *Basic Res Cardiol* 2017;113: 5[\[PubMed\]](#)[\[Google Scholar\]](#).
31. Marketou ME, Kontaraki JE, Zacharis EA, Kochiadakis GE, Giaouzaki A, ChlouverakisG, Vardas PE. TLR2 and TLR4 gene expression in peripheral monocytes in nondiabetic hypertensive patients: The effect of intensive blood pressure-lowering. *J Clin Hypertens* 2012;14:330-5. [\[PubMed\]](#)
32. Zirlik A, Abdullah SM, Gerdes N, MacFarlane L, Schönbeck U, Khera A, McGuire DK, Vega GL, Grundy S, Libby P, de Lemos JA. Interleukin-18, the metabolic syndrome, and subclinical atherosclerosis: Results from the Dallas HeartStudy. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007;27:2043-9. [\[PubMed\]](#)[\[Google Scholar\]](#)
33. Blankenberg S, Luc G, Ducimetière P, Arveiler D, Ferrières J, Amouyel P, Evans A, Cambien F, Tiret L, PRIME Study Group. PRIME Study Group Interleukin-18 and therisk of coronary heart disease in European men: TheProspective Epidemiological Study of Myocardial Infarction (PRIME). *Circulation* 2003; 108: 2453-9. [\[PubMed\]](#)[\[Google Scholar\]](#)
34. Suárez R, Buelvas N. El inflammasoma: mecanismos de activación. *Invest Clin* 2015; 56: 74-99. [\[PubMed\]](#)[\[Google Scholar\]](#)
35. Buelvas-Jimenez N, Suárez-Useche R. Regulación del inflammasoma: bioquímica y más allá de ella. *IATREIA*. 2015; 28: 170-80. [\[Google Scholar\]](#)
36. Buelvas-Jimenez N, Suárez-Useche R, Vielma-Guevara JR. NLRP3 inflammasome: A therapeutic option for kidney disease? *Rev Salud Pública* 2017; 19: 118-22. [\[PubMed\]](#)[\[Google Scholar\]](#)
37. Kim S-M, Kim YG, Kim D-J, Park SH, Jeong K-H, Lee YH, Lim SJ, Lee S-H, Moon J-Y. Inflammasome-Independent Role of NLRP3 Mediates Mitochondrial Regulation in Renal Injury. *Front Immunol* 2018; 9: 2563. [\[PubMed\]](#)
38. Juliana C, Fernandes-Alnemri T, Wu J, Datta P, Solorzano L, Yu, JW, Meng R, Quong AA, Latz E, Scott CP, Alnemri ES. Anti-inflammatory compounds parthenolide and Bay 11-7082 are direct inhibitors of the inflammasome. *J Biol Chem* 2010; 285: 9792-802. [\[PubMed\]](#)
39. He Y, Varadarajan S, Muñoz-Planillo R, Burberry A, Nakamura Y, Núñez G. 3, 4-methylenedioxy-β-nitrostyrene inhibits NLRP3 inflammasome activation by blocking assembly of the inflammasome. *J Biol Chem* 2014; 289:1142-50. [\[PubMed\]](#)[\[Google Scholar\]](#)
40. Ahn H, Kim J, Jeung EB, Lee GS. Dimethyl sulfoxide inhibits NLRP3 inflammasome activation. *Immunobiology* 2014; 219:315-22. [\[PubMed\]](#) [
41. Youm YH, Nguyen KY, Grant RW, Goldberg EL, Bodogai M, Kim D, D'Agostino D, Planavsky N, Lupfer C, Kanneganti TD, Kang S, Horvath TL, Fahmy TM, Crawford PA, Biragyn A, Alnemri E, Dixit VD. The ketone metabolite β-hydroxybutyrate blocks NLRP3 inflammasome-mediated inflammatory disease. *Nat Med* 2015; 21: 263-69. [\[PubMed\]](#)[\[Google Scholar\]](#)
42. Levy M, Thaiss CA, Elinav E. Taming the inflammasome. *Nat Med* 2015; 21: 213-215. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
43. Luo T, Ji WJ, Yuan F, Guo ZZ, Li YX, Dong Y, Ma YQ, Zhou X, Li YM. Th17/Treg imbalance induced by dietary salt variation indicates inflammation of target organs in humans. *Sci Rep* 2016; 6: 26767. [\[PubMed\]](#)[\[Google Scholar\]](#)
44. Wilck N, Matus MG, Kearney SM, Olesen SW, Forslund K, Bartolomaeus H, Haase S, Mähler A, András Balogh A, Markó L, Vvedenskaya O, Kleiner FH, Tsvetkov D, Klug L, Costea PI, Sunagawa S, Maier L, Rakova N, Valentin Schatz V, Neubert P, Frätzer C, Krannich A, Gollasch M, Grohme DA, Côte-Real BF, Gerlach RG, Basic M, Typas A, Wu C, Titze JM, Jantsch J, Boschmann M, Dechend R, Kleinewietfeld M, Kempa S, Bork P, Linker RA, Alm EJ, Müller DM. Salt-responsive gut commensal modulates TH17 axis and disease. *Nature*. 2017; 551: 585-9. [\[PubMed\]](#)
45. Robles-Vera I, Toral M, de la Visitación N, Aguilera-Sánchez N, Redondo JM, Duarte J. Protective Effects of Short-Chain Fatty Acids on Endothelial Dysfunction Induced by Angiotensin II. *Front Physiol* 2020; 11: 277. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
46. Cifuentes ME, Rey FE, Carretero OA, Pagano PJ. Upregulation of p67(phox) and gp91(phox) in aortas from angiotensin II-infused mice. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2000; 279: H2234-40. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
47. Shah KH, Shi P, Giani JF, Janjulia T, Bernstein EA, Li Y, Zhao T, Harrison DG, Bernstein KE, Shen XZ. Myeloid Suppressor Cells Accumulate and Regulate

- Blood Pressure in Hypertension. *Circ Res* 2015; 117: 858-69. [\[PubMed\]](#)
48. Juelke K, Romagnani C. Differentiation of human innate lymphoid cells (ILCs). *Curr Opin Immunol* 2015; 38: 75-85. [\[PubMed\]](#)
  49. Caillon A, Paradis P, Schiffrin EL. Role of immune cells in hypertension. *British Journal of Pharmacology* 2019; 176: 1818-28. [\[PubMed\]](#)[\[Google Scholar\]](#)
  50. Kossmann S, Schwenk M, Hausding M, Karbach SH, Schmidgen MI, Brandt M, Knorr M, Hu H, Kröller-Schön S, Schönfelder T, Grabbe S, Oelze M, Daiber A, Münzel T, Becker C, Wenzel P. Angiotensin II-induced vascular dysfunction depends on interferon- $\gamma$ -driven immune cell recruitment and mutual activation of monocytes and NK-cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2013; 33: 1313-9. [\[PubMed\]](#)
  51. Krüger T, Benke D, Eitner F, Lang A, Wirtz M, Hamilton-Williams EE, Engel D, Giese B, Müller-Newen G, Floege J, Kurts C. Identification and functional characterization of dendritic cells in the healthy murine kidney and in experimental glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 613-21. [\[PubMed\]](#)
  52. Hevia D, Araos P, Prado C, Fuentes Luppichini E, Rojas M, Alzamora R, Flavia Cifuentes-Araneda F, Alexis A, Gonzalez AA, Amador CA, Pacheco R, Michea L. Myeloid CD11c+ Antigen-Presenting Cells Ablation Prevents Hypertension in Response to Angiotensin II Plus High-Salt Diet. *Hypertension* 2018; [\[PubMed\]](#)[\[Google Scholar\]](#)
  53. Rucker AJ, Rudemiller NP, Crowley SD. Salt, Hypertension, and Immunity. *Annu Rev Physiol* 2018; 80: 283-307. [\[PubMed\]](#)
  54. Ardiles L, Mezzano S. [Role of the kidney in salt sensitive hypertension]. *Rev Med Chil* 2010; 138: 862-7. [\[PubMed\]](#)[\[Google Scholar\]](#)
  55. Hall JE. Guyton y Hall. Tratado de Fisiología. S.A. Elsevier España. ISBN: 9788491130246. 1168 p. 2016. [\[Google Scholar\]](#)
  56. Kanbay M, Aslan G, Afsar B, Dagele T, Siropol D, Kuwabara M, Incir S, Camkiran V, Rodriguez-Iturbe B, Lanaspá MA, Covic A, Johnson RJ. Acute effects of salt on blood pressure are mediated by serum osmolality. *J Clin Hypertens* 2018; 20:1447-54. [\[PubMed\]](#)
  57. de Wardener HE, He FJ, MacGregor GA. Plasma sodium and hypertension. *Kidney Int* 2004; 66: 2454-66. [\[PubMed\]](#)[\[Google Scholar\]](#)
  58. Kamat NV, Thabet SR, Xiao L, Saleh MA, Kirabo A, Madhur MS, Delpire E, Harrison DG, McDonough AA. Renal transporter activation during angiotensin-II hypertension is blunted in interferon- $\gamma$ -/- and interleukin-17A-/- mice. *Hypertension* 2015; 65: 569-76. [\[PubMed\]](#)
  59. Koh KH, Wei-Soon LH, Jun L, Lui-Sian LN, Hui-Hong CT. Study of low salt diet in hypertensive patients with chronic kidney disease. *Med J Malaysia* 2018; 73: 376-81. [\[PubMed\]](#)
  60. Zhang J, Patel MB, Griffiths R, Mao A, Song Y, Karlovich NS, Sparks MA, Jin H, Wu M, Lin EE, Crowley SD. Tumor necrosis factor- $\alpha$  produced in the kidney contributes to angiotensin II-dependent hypertension. *Hypertension* 2014; 64: 1275-81. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
  61. Trott DW, Thabet SR, Kirabo A, Saleh MA, Itani H, Norlander AE, Wu J, Goldstein A, Arendshorst WJ, Madhur MS, Chen W, Li Cl, Shyr Y, Harrison DG. Oligoclonal CD8+ T cells play a critical role in the development of hypertension. *Hypertension* 2014; 64:1108-15. [\[PubMed\]](#)[\[Google Scholar\]](#)
  62. Guzik TJ, Hoch NE, Brown KA, McCann LA, Rahman A, Dikalov S, Goronzy J, Weyand C, Harrison DG. Role of the T cell in the genesis of angiotensin II induced hypertension and vascular dysfunction. *J Exp Med* 2007; 204: 2449-60. [\[PubMed\]](#)[\[Google Scholar\]](#)
  63. Mattson DL, Lund H, Guo C, Rudemiller N, Geurts AM, Jacob H. Genetic mutation of recombination activating gene 1 in Dahl salt-sensitive rats attenuates hypertension and renal damage. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2013; 304: R407-14. [\[PubMed\]](#)[\[Google Scholar\]](#)
  64. Barret KE, Barman SM, Boltano S, Brooks HL. Ganong Fisiología Médica. McGraw-Hill Lange. ISBN: 9786071513656. 762 p. 2016. [\[Google Scholar\]](#)
  65. Fauci AS. Harrison's Principles of Internal Medicine, McGraw-Hill Medical, New York, NY, USA, 2008. [\[Google Scholar\]](#)
  66. Guyton AC, Coleman TG, Fourcade JC, Navar LG. Physiologic control of arterial pressure. *Bull N Y Acad Med* 1969; 45: 811-30. [\[Google Scholar\]](#)
  67. Guyton AC. Blood pressure control: special role of the kidneys and body fluids. *Science* 1991; 252: 1813-6. [\[PubMed\]](#)
  68. Palmer BF, Clegg DJ. Are there benefits of a high potassium diet, even in the CKD patient? *Port J Nephrol Hypert* 2017; 31: 115-21. [\[Google Scholar\]](#)
  69. Palmer BF, Clegg DJ. Physiology and Pathophysiology of Potassium Homeostasis: Core Curriculum 2019. *Am J Kidney Dis* 2019; 1-14. [\[PubMed\]](#)
  70. Elliot WJ. Systemic Hypertension. *Curr Probl Cardiol* 2007; 32: 201-59. [\[PubMed\]](#)[\[Google Scholar\]](#)
  71. Palmer BF. Regulation of potassium homeostasis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015; 10:1050-60. [\[PubMed\]](#)[\[Google Scholar\]](#)
  72. Palmer BF, Clegg DJ. Achieving the benefits of a high potassium, Paleolithic diet, without the toxicity. *Mayo Clin Proc* 2016; 91:496-508. [\[PubMed\]](#)
  73. Terker AS, Zhang C, McCormick JA, Lazelle RA, Zhang C, Meermeier NP, Siler DA, Park HJ, Fu Y, Cohen DM, Weinstein AM, Wang WH, Yang CL, Ellison DH. Potassium modulates electrolyte balance and blood pressure through effects on distal cell voltage and chloride. *Cell Metab* 2015; 21:39-50. [\[PubMed\]](#)[\[Google Scholar\]](#)
  74. Wang WH. Basolateral Kir4.1 activity in the distal convoluted tubule regulates K+ secretion by determining NaCl cotransporter activity. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2016; 25:429-35. [\[PubMed\]](#)
  75. Stanton BA. Renal potassium transport: morphological and functional adaptations. *Am J Physiol* 1989; 257: R989-97. [\[PubMed\]](#)[\[Google Scholar\]](#)
  76. Kamel KS, Schreiber M, Halperin ML. Renal Potassium Physiology: Integration of the Renal Response to Dietary Potassium Depletion. *Kidney Int* 2018; 93:41-53. [\[PubMed\]](#)
  77. Mayan H, Vered I, Mouallem M, Tzadok-Witkon M, Puzner R, Farfel Z. Pseudohypoaldosteronism type II: marked sensitivity to thiazides, hypercalciuria, normomagnesemia, and low bone mineral density. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 3248-54. [\[PubMed\]](#)
  78. Bach I, Handel M, Sos J. Effect of nutritional sodium-potassium ratio on experimental renal and neurogenic hypertension in rats. *Magy Belorv Arch* 1955; 8: 108-11. [\[PubMed\]](#)

79. Buben JK. Epithelial Na<sup>+</sup> channel (ENaC), hormones, and hypertension. *J Biol Chem* 2010; 285: 23527-31. [\[PubMed\]](#)
80. Whelton PK, He J, Cutler JA, Brancati FL, Appel LJ, Follmann D, Klag MJ. Effects of oral potassium on blood pressure. Meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *JAMA* 1997; 277: 1624-32. [\[PubMed\]](#)[\[Google Scholar\]](#)
81. Katori M, Majima M. A Missing Link Between a High Salt Intake and Blood Pressure Increase. *J Pharmacol Sci* 2006; 100, 370-90. [\[PubMed\]](#)[\[Google Scholar\]](#)
82. Katori M, Majima M. Renal (tissue) kallikrein-kinin system in the kidney and novel potential drugs for salt-sensitive hypertension. *Prog Drug Res.* 2014; 69: 59-109. [\[PubMed\]](#)
83. Majima M, Katori M. Effect of chronic blockade of the kallikrein-kinin system on the development of hypertension in rats. *Hypertension* 2001; 38: E21-3. [\[PubMed\]](#)
84. Rhaleb NE, Yang XP, Nanba M, Shesely EG, Carretero OA. Effect of Chronic Blockade of the Kallikrein-Kinin System on the Development of Hypertension in Rats. *Hypertension* 2001; 37:121-128. [\[PubMed\]](#)
85. Bönner G, Unger T, Rascher W, Speck G, Ganten D, Gross F. The renal kallikrein-kinin system in spontaneously hypertensive rats. *Agents Actions* 1984; 15: 111-8. [\[PubMed\]](#)
86. Majima M, Hayashi I, Fujita T, Ito H, Nakajima S, Katori M. Facilitation of renal kallikrein-kinin system prevents the development of hypertension by inhibition of sodium retention. *Immunopharmacology.* 1999; 44: 145-52. [\[PubMed\]](#)
87. Anders HJ, Baumann M, Tripepi G, Mallamaci F. Immunity in arterial hypertension: associations or causalities? *Nephrol Dial Transplant* 2015; 30: 1959-64. [\[PubMed\]](#)[\[Google Scholar\]](#)
88. Abais-Battad JM, Dasinger JH, Fehrenbach DJ, Mattson DL. Novel adaptive and innate immunity targets in hypertension. *Pharmacol Res* 2017;120: 109-15. [\[PubMed\]](#)
89. Hu B, Wang Z, Zeng H, Qi Y, Chen Y, Wang T, Wang J, Chang Y, Bai Q, Xia Y, Wang Y, Liu L, Zhu Y, Dai B, Guo J, Xu L, Zhang W, Xu J. Blockade of DC-SIGN + Tumor-Associated Macrophages Reactivates Antitumor Immunity and Improves Immunotherapy in Muscle-Invasive Bladder Cancer. *Cancer Res* 2020; 80: 1707-19. [\[PubMed\]](#)[\[Google Scholar\]](#)
90. Smorodinova N, Bláha M, Melenovský V, Rozsivalová K, Pridal J, Ďurišová M, Pirk J, Kautzner J, Kučera T. Analysis of immune cell populations in atrial myocardium of patients with atrial fibrillation or sinus rhythm. *PLoS One*; 12: e0172691. [\[PubMed\]](#)
91. Perros F, Dorfmueller P, Souza R, Durand-Gasselín I, Mussot S, Mazmanian M, Hervé P, Emilie D, Simonneau G, Humbert M. Dendritic cell recruitment in lesions of human and experimental pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2007; 29: 462-8. [\[PubMed\]](#)

**Como citar este artículo:** Buelvas-Jimenez Neudo, Vielma-Guevara José Ramón. Inmunopatogénesis, ingesta de sodio/potasio y sistema caliceínas-cininas en hipertensión arterial. Una revisión. *AvanBiomed* 2020; 9: 43-57.



Avances en Biomedicina se distribuye bajo la Licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-CompartirIgual 3.0 Venezuela, por lo que el envío y la publicación de artículos a la revista son completamente gratuitos.

## Efectos metabólicos de la reutilización de aceites comestibles recalentados y oxidados (*Metabolic effects of reuse of reheated and oxidized edible oils*)

Nadia Reyna-Villasmil<sup>1</sup>, Jorly Mejia-Montilla<sup>1</sup>, Alfonso Bravo-Henríquez<sup>1</sup>, Andreina Fernández-Ramírez<sup>1</sup>, Eduardo Reyna-Villasmil<sup>2</sup>✉

<sup>1</sup>Facultad de Medicina de La Universidad del Zulia. Maracaibo, Venezuela.

<sup>2</sup> Servicio de Investigación y Desarrollo. Hospital Central "Dr. Urquinaona". Maracaibo, Venezuela.

Recibido: 24 de Abril del 2020.

Aceptado: 25 de Enero del 2021.

Publicado online: 16 de Abril del 2022.

[REVISIÓN]

PII: S2477-9369(20)0906-R

### Resumen (español)

El aceite vegetal es uno de los componentes dietéticos esenciales en el consumo diario de alimentos. Sin embargo, los beneficios de su consumo pueden sufrir alteraciones por el calentamiento repetido que conduce a la oxidación de los lípidos, sin saber los efectos dañinos de los mismos sobre la salud. El calentamiento repetido de aceites comestibles a altas temperaturas durante la cocción es una práctica común que tiene como objetivo reducir los gastos. Los aceites vegetales oxidados y recalentados tienen propiedades fisicoquímicas diferentes a las de su forma virgen y la mayor preocupación hoy en día es si estas formas en la dieta pueden ser perjudiciales para la salud. La oxidación térmica produce grupos funcionales que pueden ser potencialmente peligrosos para la salud. El efecto nocivo de los aceites recalentados es producido por los efectos de las sustancias generadas a partir de la oxidación lipídica secundaria el proceso de calentamiento que puede ser responsable del estrés oxidativo y el daño a diversos órganos del cuerpo. El objetivo de esta revisión es evaluar los efectos metabólicos de la reutilización de aceites comestibles recalentados y oxidados

### Palabras clave (español)

*Aceite vegetal comestible; Calentamiento repetido; Oxidación; Cocción; estrés oxidativo; Efecto*

### Abstract (english)

Vegetable oil is one of the essential dietary components in the daily consumption of food. However, benefits of its consumption can suffer alterations due to repeated heating that leads to oxidation of lipids, without knowing the harmful effects of them on health. Repeated heating of edible oils at high temperatures during cooking is a common practice that aims to reduce costs. Oxidized and reheated vegetable oils have different physicochemical properties than those of their virgin form and the biggest concern today is whether these forms in the diet can be harmful to health. Thermal oxidation produces functional groups that can be potentially dangerous to health. The harmful effect of reheated oils is produced by the effects of substances generated from lipid oxidation secondary to a heating process that can be responsible for oxidative stress and damage to various organs of the body. The objective of this review is to evaluate the metabolic effects of reuse of reheated and oxidized edible oils.

**Keywords(english)***Edible vegetable oil; Repeated heating, oxidation; Cooking; oxidative stress; Effect.***Introducción**

Los aceites comestibles son uno de los principales componentes de la dieta y el consumo de alimentos del día a la vida y se utiliza en casi todos los tipos de preparaciones alimenticias, como freír, hornear, saltear, aderezar, marinar y cocinar por extrusión. El proceso de freír alimentos es un método común empleado para preparar comidas y modifica las características de algunos elementos de la dieta. Los aceites comestibles son derivados de fuentes vegetales y los más comúnmente utilizados son aceite de maní, maíz, palma, girasol y manteca vegetal. Su uso común de estos es la preparación de papas fritas u otros productos que son comercializados para ser cocinados de esta forma.

Los glicéridos son ésteres, formados entre glicerol y ácidos grasos. Según estos estén esterificados: tres, dos o uno de los hidroxilos del glicerol son denominados triglicéridos, diglicéridos o monoglicéridos respectivamente. El componente principal de los aceites comestibles son los triglicéridos. También contiene proporciones menores monoglicéridos, diglicéridos, ácidos grasos libres, esteroides, vitaminas liposolubles, tocoferoles, pigmentos, ceras y alcoholes grasos. Las características físicas y químicas del aceite están marcadas por los tipos y proporciones de ácidos grasos y las formas en que se coloca la molécula de glicerol (1).

El problema común que se plantea hoy en día con los aceites comestibles es que se calienta repetidamente y se usa de nuevo muchas veces y a menudo se necesitan grandes cantidades de aceite para freír. Por esta razón, a menudo las personas conservan el aceite para freír usado para su uso posterior. Esto no solo ocurre en las casas familiares sino también en el sector comercial, en especial en los vendedores ambulantes, para reducir sus gastos y obtener más ganancias. La conciencia pública sobre el peligro del uso de aceite de freír reciclado sigue siendo baja. Una encuesta en la que participó tanto público como operadores de restaurantes y establecimientos de venta de comida demostró que más del 60 % de los operadores comerciales de comidas admitieron que habían estado utilizando aceites comestibles calentado repetidamente para la fritura de alimentos. De igual forma, las muestras de aceite tomadas de 100 puntos

de venta tenían valores de peróxido de más de 10 meq/Kg de aceite (2).

Otro estudio demostró que una gran proporción de personas reutilizaba aceites sobrantes en sus hogares, de los cuales el 37 % almacenó el aceite recalentado en botellas y 3 % en botellas de plástico para reutilizarlo al día siguiente. El análisis químico de los aceites mostró altas concentraciones de ácidos grasos libres y aumento de las concentraciones de peróxido. También señalaron que 9 de cada 10 encuestados no habían sido educados en temas de calidad e inocuidad de los alimentos (3).

Una encuesta encontró que en los restaurantes los aceites para freír se usaron a 180°C por 3 horas/día durante 5 días consecutivos antes de desecharlos (4). La seguridad de los aceites comestibles ha atraído gran atención de los investigadores en todo el mundo. Existe evidencia que los mejores índices para evaluar los aceites usados son la cantidad de materiales polares totales y de triglicéridos poliméricos (5). Existe evidencia que propone que el punto de corte para rechazar el aceite de freír reutilizado debe ser de 20 % - 27 % de los compuestos polares (6). No obstante, se ha informado que 25 % de los compuestos polares en el aceite comestibles corresponden a un contenido mayor de oligómeros de triacilglicéridos (7).

El hecho de calentar los aceites comestibles repetidamente lleva a un proceso de peroxidación de lípidos, que luego puede conducir a un estrés oxidativo (8). Este proceso está relacionado con varias patologías, como enfermedades cardiovasculares, osteoporosis, enfermedades degenerativas y cáncer. El objetivo de esta revisión es evaluar los efectos metabólicos de la reutilización de aceites comestibles recalentados y oxidados.

**Beneficios nutritivos del uso y consumo de aceites comestibles**

Los aceites comestibles son un elemento crucial de la dieta diaria. Es la principal fuente de lípidos que proporcionan energía (9 calorías / gramo) al ser humano, elemento fundamental de la membrana celular y componente básico de las hormonas lipídicas (9,10). Además, los beneficios nutricionales y para la salud de estos aceites comestibles son importantes. Además, la vitamina A, E y carotenoides contienen

ácidos grasos con cantidades variables de antioxidantes naturales que protegen a las células del daño de los radicales libres y evitan la aparición de rancidez oxidativa en el aceite (11).

Los ácidos grasos poliinsaturados están presentes en grandes cantidades en aceites vegetales como el de girasol y se ofrecen como parte integral de las membranas mitocondriales (12). La efectividad del sistema de transporte de electrones depende de la cantidad de ácidos grasos poliinsaturados. Además, en general, tienen propiedades anti-aterogénicas al disminuir las concentraciones séricas de colesterol y triglicéridos (13). Las prostaglandinas, tromboxano y leucotrienos son derivados del ácido araquidónico, uno de los principales ácidos grasos poliinsaturados, que constituye entre 10 % - 15 % del total de ácidos grasos en las membranas. En general, los ácidos grasos poliinsaturados mejoran los componentes de formación y fluidez en la membrana celular y protegen a la célula. El ácido docosahexaenoico generalmente es sintetizado del ácido alfa-linolénico, otro ácido graso poliinsaturado principal que se encuentra en la soja, semillas de lino, nueces y espinacas (14). El ácido gamma-linolénico previene las enfermedades cardiovasculares mediante la expansión de los vasos sanguíneos, disminuyendo la presión arterial y evitando la aparición de aterosclerosis (15).

El ácido gamma-linolénico inhibe la aparición y crecimiento de tumores y varios tipos de cáncer. Las fuentes dietéticas son las semillas de plantas como la prímula, grosella negra y borraja. Los ácidos grasos poliinsaturados biológicamente significativos son el ácido eicosapentaenoico y docosahexaenoico sintetizado a partir de ácido alfa-linolénico, llamados conjuntamente ácidos grasos omega-3. Las principales fuentes de ácido alfa-linolénico en la dieta son las nueces y avellanas (16). La ingesta de estos ácidos grasos omega-3 es clínicamente importante, ya que reduce la actividad de los glóbulos blancos que generan mediadores de la inflamación. Además, reducen la capacidad de las plaquetas para liberar tromboxano y estimular la coagulación sanguínea. Por lo tanto, los ácidos grasos omega-3 sirven como precursores de potentes antiinflamatorios, en la señalización celular y reservorio de biomoléculas (17,18).

Finalmente, los ácidos grasos monoinsaturados están presentes en el aceite vegetal, como maní, oliva y canola previenen el desarrollo de enfermedad cardíaca coronaria y cerebrovascular (19). Es conocido que tiene efectos favorables en el perfil lípido y reduce el riesgo de enfermedades cardiovasculares (20,21). Además, estos ácidos grasos tienen menos

probabilidades de reaccionar con especies reactivas de oxígeno y son más estables en situaciones de estrés oxidativo cuando se comparan con ácidos grasos poliinsaturados (22). Sin embargo, los resultados de estudios experimentales entre el consumo en la dieta de ácidos grasos monoinsaturados y el riesgo de enfermedad coronaria del corazón son escasos (23). Los cambios físico-químicos durante la oxidación térmica de varios aceites comestibles se muestran en la tabla 1.

### **Oxidación térmica del aceite comestible**

El problema común que se plantea hoy en día en el uso de aceites comestibles es el recalentamiento y uso repetido en múltiples ocasiones. El calentamiento a altas temperaturas (170 °C - 220 °C) produce diversas reacciones químicas, conocidas como oxidación térmica. Además de la oxidación, también puede producirse hidrólisis, polimerización, fisión, ciclación, polimerización y, eventualmente, degradación a monómeros y polímeros volátiles (24). Los aceites poliinsaturados son más propensos a la oxidación comparado con los saturados y monoinsaturados. La peroxidación lipídica y productos de descomposición de las reacciones térmicas pueden degradar la calidad del aceite al aumentar la viscosidad pueden afectar negativamente al sabor y color de los alimentos (25).

Durante la cocción, el agua de los alimentos se vaporiza e inicia la hidrólisis. El vapor de agua rompe los enlaces éster de los triacilglicéridos, generando glicerol, ácidos grasos libres, monoacilglicéridos y diacilglicéridos. Estos productos aceleran la hidrólisis. El glicerol aumenta la formación de ácidos grasos libres, la alta temperatura induce polimerización dando lugar a la formación de monómeros, dímeros y oligómeros de ácidos grasos cíclicos de alto peso molecular (26). La isomerización hace que el aceite sea más fácil de oxidar y que se produzca la polimerización térmica. La oxidación de los triacilglicéridos genera productos intermedios inestables, hidroperóxidos, que se transforman en radicales libres reactivos e inician la autooxidación.

El proceso de oxidación del aceite durante el proceso de fritura es principal preocupación. La oxidación se produce debido a la reacción con el oxígeno atmosférico. La autooxidación también puede ocurrir si el aceite no se calienta, este proceso se apoya en la temperatura externa o se expone a la luz ultravioleta (27). Las fases de la oxidación incluyen iniciación, propagación y terminación. El calor extremo

Tabla 1. Cambios físico-químicos durante la oxidación térmica de varios aceites comestibles

Aceite vegetal	Temperatura (c)	Duración del calentamiento	Cambios físico-químicos
Aceite de canola	185 y 215	7 horas / día	Disminución de los compuestos polares totales y valor de anisidina con aumento de la degradación de vitamina e
Aceite de coco, cártamo, canola y oliva	180, 210, 240, 270	6 horas	Formación de acroleína con aumento de la temperatura.
Aceite de oliva	180	1,5 – 25 horas	Disminución de la cantidad de sustancias similares a hidroxitirosol y tirosol, degradación de la vitamina e y fracciones glicéridicas y pérdidas depolifenoles.
	180	30 - 180 minutos	Disminución la concentración de hidroxitirosol, ácido elenólico, descarboximetiloleuropeínaaglicona y oleuropeínaaglicona
Aceites de oliva, maíz, soja	180	30, 60 y 90 minutos	Incremento de la concentración de peróxido, p-anisidina y ácidos grasos libres.
Aceite de palma y de soja	180	Calentado una vez y 5 veces (10 minutos)	Disminución de las concentraciones de vitamina e y varios isómeros.
Aceite de palma	30 – 320	0 – 20 minutos	Aumento de las concentraciones del contenido de malonilaldehído, disminución del contenido de carotenoides
Aceite de cacahuete	220	20 minutos	Aumento del valor de acidez y los valores de peróxido y malonilaldehído acompañado con disminución del contenido total de carotenoides
Aceite de girasol	100	52 horas	Disminución de la cantidad de ácido linoleico.
Aceite de girasol, semilla de uva, soja, maíz y oliva	180	50 horas	Aumento de la cantidad de trienos conjugados y de componentes polares totales.

durante la preparación de la comida puede provocar la formación de radicales alquilo (fase de inicio), con ruptura de los enlaces de hidrógeno, particularmente aquellos en posición alfa con respecto al doble enlace de la cadena de ácido graso. Estos radicales alquilo con un electrón no apareado son compuestos intermedios altamente inestables y de corta duración que reaccionan rápidamente con el triplete de oxígeno para generar radicales de peróxido. Este se estabiliza al extraer un átomo de hidrógeno de otro ácido graso insaturado para formar hidroperóxido y otro radical alquilo que reinicia la reacción. El mecanismo de oxidación es más propenso producir ácidos grasos insaturados en comparación con la forma saturada (28).

Toda esta cadena de reacciones se convierte en "autosostenible", propagándose a gran velocidad

(fase de propagación). Los isómeros de hidroperóxido son los principales productos durante esta fase. El proceso continúa hasta que alcanza una concentración máxima de hidroperóxido que hace que todo el proceso sea más frecuente. En la siguiente etapa se produce la descomposición de hidroperóxidos en compuestos de oxidación no radicales secundarios (fase de terminación). El mecanismo consiste la rotura del doble enlace del grupo hidroxilo, descomponiéndolo en hidrocarburos volátiles, aldehídos, alcoholes y cetonas, así como compuestos polares secundarios no volátiles, como aldehídos no volátiles, triacilglicéridos oxidados y polímeros triacilglicéridos. Si bien los compuestos volátiles pueden perderse en el proceso de cocción, los compuestos polares no volátiles, potencialmente peligrosos, se depositan en el aceite (26).

En vista de lo anterior, cuando un aceite vegetal se calienta repetidamente, los productos de oxidación se acumulan, empeorando la calidad y seguridad de este. El aceite calentado repetidamente a altas temperaturas durante mucho tiempo genera productos de peroxidación lipídica derivados del oxígeno y productos de hidroxilación, que son extremadamente perjudiciales para el cuerpo (29). Estos elementos pueden llegar a los alimentos durante el proceso de cocción y causar efectos nocivos potenciales si es consumido. Existe evidencia que el consumo de alimentos preparados con esos aceites puede causar cambios celulares irreversibles, mutaciones, cáncer y aterosclerosis (30). También se ha descrito estrés oxidativo posprandial en humanos después de la ingesta de estos aceites (31). Las concentraciones elevadas de compuestos de oxidación presentes en los aceites recalentados y oxidados pueden superar la actividad antioxidante endógena (32).

El calentamiento no solo aumenta la peroxidación lipídica, sino que también causa disminución en el contenido de vitamina E del aceite, ya que cerca del 99 % de la vitamina E se destruyó después del calentamiento repetido, aumentando el estrés oxidativo (33). El aceite recalentado y oxidado induce peroxidación lipídica e inflamación vascular, lo que conduce a disfunción vascular.

#### **Efectos patológicos de la reutilización de aceites comestibles recalentados y oxidados**

El consumo de alimentos preparados con aceites recalentados conduce a diversos efectos perjudiciales sobre diferentes órganos y sistemas. Pueden observarse cambios bioquímicos e histopatológicos perjudiciales en corazón, aorta, hígado y riñones causados por el consumo crónico de diferentes aceites oxidados térmicamente.

##### **Lípidos séricos.**

Las investigaciones sobre los efectos del aceite recalentado y oxidado sobre el perfil de lípidos presentan resultados contradictorios. En una investigación en la cual se alimentaron ratas con aceite de palma oxidado térmicamente durante 6 meses aumentó el contenido de grasa en el animal (34). Otro estudio en ratas hipo-estrogenicas alimentadas con aceite de soja recalentado demostró que aumentaba las concentraciones de colesterol total sérico, lipoproteínas de baja densidad y triglicéridos y reducía las lipoproteínas de alta densidad (29). Resultados

similares fueron reportados en ratas alimentadas con aceite de girasol, representando 15 % de su dieta (35).

Estos resultados sugieren que el calentamiento repetido hace que el aceite sea más aterogénico. Sin embargo, el mecanismo asociado a efectos perjudiciales es poco conocido. Los aceites oxidados generalmente contienen bajas concentraciones de ácidos grasos esenciales e insaturados, pero son ricos en ácidos grasos saturados. La destrucción de antioxidantes naturales, como la vitamina E después del procesamiento térmico, puede tener un papel importante en la alteración lipídica pro-aterogénica (33). La formación de cetonas, aldehídos, alcoholes, hidrocarburos, peróxidos, epóxidos y polímeros cíclicos hace que el aceite oxidado sea citotóxico, lo que puede afectar la regulación fisicoquímica de los lípidos en animales. Es posible que la peroxidación libere los ácidos grasos de los triglicéridos (36). En tal caso, la elevación de ácidos grasos libres después de la ingesta de aceite oxidado alteraría el perfil lipídico.

Existen varios estudios sobre las modificaciones del perfil lipídico en humanos. Una investigación evaluó los efectos de la comida rica en aceite vegetal recalentado sobre los lípidos del plasma y los ácidos grasos libres en sujetos sanos encontrando un aumento posprandial significativo de las concentraciones séricas de triglicéridos, sin cambios en las concentraciones de plasmáticas de colesterol, lipoproteínas y ácidos grasos libres (37). También se ha reportado elevación significativa de las concentraciones séricas de triglicéridos sin cambios en el resto del perfil lipídico en sujetos sanos después de la ingesta de una comida que contenía aceites de palma, soja u oliva recalentado (38). Estos hallazgos en sujetos humanos son diferentes a los resultados obtenidos en animales. La dislipidemia posprandial es solo un cambio transitorio que requiere estudios a largo plazo. Sin embargo, la hipertrigliceridemia posprandial inducida por los aceites vegetales recalentados puede ser perjudicial.

En contraste, existen pocos estudios que informan de efectos hipolipemiantes del aceite recalentado en animales (39,40). Varios estudios sugirieron que las grasas oxidadas por efecto térmico podrían actuar sobre el receptor alfa activado por proliferadores de peroxisomas, el cual es un factor de transcripción que regula genes involucrados en el catabolismo de lípidos. Se ha propuesto que los compuestos de oxidación hidroxilo, ácidos hidroperóxido lipídico y monómeros de ácidos grasos cíclicos en aceite recalentado son responsables de la activación (41,42). A pesar de los resultados discordantes, los



efectos de las modificaciones en los lípidos plasmáticos por los aceites recalentados y oxidados se observaron tanto en animales como en humanos.

#### **Presión arterial.**

El primer estudio que describió el efecto perjudicial del aceite vegetal oxidado sobre la presión arterial informó que el consumo crónico de aceite de palma oxidado aumentó la presión arterial media en comparación con el grupo de control y el de aceite fresco (43). Este efecto nocivo del aceite oxidado sobre la presión arterial en humanos fue confirmado posteriormente (44). Se ha descrito que la presión arterial aumentó en forma significativa en ratas alimentadas por 6 meses con aceite de palma recalentado una vez, dos veces, 5 veces y 10 veces, con un incremento de aproximadamente 6 %, 24 %, 25 % y 25 %, respectivamente, comparado con los controles que fueron alimentados con aceite de palma fresco (45). Otro estudio demostró que en ratas el consumo de aceite de soja recalentado también aumentó la presión arterial en ratas (46).

Los aceites de maíz (47) y de coco virgen recalentados (48) también aumentan la presión arterial. Sin embargo, la elevación de la presión arterial causada por el aceite de maíz recalentado es menor comparado con el aceite de soja a pesar de ambos eran insaturados (47). Aunque desde hace tiempo se conoce la capacidad de los aceites recalentados para aumentar la presión arterial, el mecanismo por el cual se produce aun es desconocido. Estudios más recientes han intentado aclarar el posible mecanismo. El efecto vasodilatador de la acetilcolina es significativamente menor en anillos aórticos de ratas alimentadas repetidamente con aceites vegetales oxidados comparado con ratas alimentadas con aceite fresco (8,45). En contraste, la respuesta de vasoconstricción aórtica a fenilefrina en las ratas alimentadas con aceites recalentados aumento en forma significativa. La ingestión de aceite de palma y soja fresco en ratas provoca aumento de las concentraciones de metabolitos de óxido nítrico (nitritos). Sin embargo, la ingesta de aceite de palma y soja recalentados 5 veces y 10 veces disminuye en forma significativa las concentraciones de nitritos, comparado con los grupos de aceite fresco (8). Estos resultados sugieren que los aceites vegetales recalentados atenúan la relajación vascular y aumentan la vasoconstricción, lo que aumentaría la presión arterial en animales. La perturbación en la producción de vasodilatadores y vasoconstrictores puede ser la causa de la vasodilatación alterada, disminuyendo la biodisponibilidad de óxido nítrico derivado del endotelio (inactivados por peroxinitrito),

llevando a la aparición de hipertensión inducida por el aceite recalentado (8,49).

Otro estudio demostró que el aceite de soja reutilizado aumenta significativamente la proporción de prostanooides plasmáticos en ratas, lo que sugiere pérdida del cociente prostanoidevasoactivo que potencia el efecto vasoconstrictor del tromboxano, que superó la acción vasodilatadora de la prostaciclina y conduce a la elevación de la presión arterial (50). Previamente se había descrito disminución de las concentraciones de prostaciclina inducida por el aceite recalentado, sugiriendo que el aumento del estrés oxidativo podría afectar la generación aórtica de prostaciclina en ratas (51). Los resultados de esos estudios sugirieron que la formación excesiva de compuestos polares secundarios a la peroxidación lipídica podría inducir estrés oxidativo, que es perjudicial para la función endotelial. Esta disfunción endotelial interfiere con la producción de óxido nítrico, prostaciclina y tromboxano, que regulan la presión arterial (52-54).

Por otra parte, existen informes que demuestran que el aceite de coco virgen rico en antioxidantes revierte el efecto perjudicial del aceite de palma recalentado sobre la presión arterial, mediado pro aumento de las concentraciones de óxido nítrico (55). Este hallazgo confirma que los productos de peroxidación lipídica presentes en el aceite recalentado podrían ser responsables de la hipertensión. El aumento de la presión arterial secundario al consumo crónico de aceites oxidados de origen térmico es debido a inflamación vascular, que provoca disfunción vascular y desequilibrio en la liberación de vasodilatadores y sustancias vasoconstrictoras que controlan la reactividad y resistencia vascular.

#### **Aterosclerosis.**

No existen cambios ultraestructurales evidentes en las ratas que recibieron aceite fresco de palma y soja comparado con los controles. Tampoco se encontró interrupción focal en la capa de la íntima en los grupos de ratas que recibieron aceites de palma y soja recalentados una vez y cinco veces. Sin embargo, se pudo demostrar destrucción de la capa de la íntima fue peor en los grupos de aceite de palma y soja recalentados 5 veces en comparación con el grupo que se calentó una vez. Además, se produjo aumento del grosor de la capa subendotelial en ese grupo, seguido de un aumento en la cantidad de colágeno (56,57). El engrosamiento de la íntima, condensación del citoplasma de las células endoteliales, presencia de vacuolas y colágeno en la capa endotelial sugieren un proceso de aterogénesis temprana.

Datos de diferentes investigaciones indican que los efectos perjudiciales del endotelio vascular pueden prevenirse con la suplementación de aceite fresco de palma y soja. No obstante, este efecto se pierde cuando los aceites se calentaron repetidamente (56,57). La curcumina tiene propiedades antioxidantes capaces de reducir los cambios vasculares causados por el aceite de palma recalentado (58). Estos hallazgos sugieren que el aceite vegetal contiene sustancias que podrían prevenir el daño a los vasos sanguíneos, probablemente relacionado al contenido de antioxidantes, como la vitamina E, que se destruye con el calentamiento repetido (33).

#### **Corazón.**

El corazón es uno de los órganos más afectados después de la ingestión de aceite oxidado térmicamente. Existe evidencia de extensa vacuolación grasa de las fibras miocárdicas (59). Otros estudios también revelaron cambios histológicos, como necrosis cardíaca y miolisis luego de la ingestión crónica de aceite de palma recalentado y otros aceites (49,60). Además, también se observó el desarrollo de congestión de los miocardiocitos y vacuolación en el músculo papilar (61).

#### **Hígado.**

La dieta de aceite de palma recalentado una vez y 5 veces aumenta las concentraciones séricas de transaminasas y fosfatasa alcalina (62). Esto también se ha informado con el aceite de soja recalentado (30). La dieta rica en aceite de palma causa inflamación y microesteatosis hepática sin necrosis. En contraste, el aceite de soja recalentado causa inflamación, microesteatosis y necrosis de las células hepáticas (63). Se ha propuesto que las formas reactivas de oxígeno pueden contribuir a la lesión hepatocelular al inducir la liberación de citoquinas que eventualmente causan disfunción mitocondrial (64,65).

El hígado de ratas alimentadas con aceite de palma fresco o recalentado mostró dos o más focos de inflamación y necrosis comparado con el grupo de control, que tenía una microesteatosis, inflamación y necrosis mínimas. Las células gigantes de Touton y la esteatosis microvesicular en las áreas perivenular y periportal se observaron en el parénquima hepático de los grupos alimentados con aceite de palma con ausencia de células gigantes de Touton en el grupo de control (62). En contraste con el aceite de palma, el aceite de soja recalentado solo causó necrosis de hepatocitos (63).

#### **Riñón.**

El aceite de palma recalentado 5 veces y 10 veces reduce el peso del riñón en ratas (66). Este hallazgo fue similar a un estudio previo que reportó

reducción en el peso de los riñones y pulmones de las ratas después de alimentarse con aceite de palma recalentado (67). El efecto del aceite recalentado sobre el peso de los riñones fue diferente a los resultados de dos estudios que no reportaron cambios en el peso del riñón en ratas alimentadas con aceite de soja y colza oxidado (4,59). La discrepancia en los estudios puede deberse a las diferencias en los tipos de aceite estudiados y animales de estudio seleccionados.

Otras investigaciones han informado que el aceite de palma fresco produce cambios mínimos en la histología renal (inflamación y congestión mínimas). En contraste, el aceite de palma recalentado 5 veces y 10 veces produce marcada congestión e inflamación glomerular y tubular, el cual fue más severo con el aceite de palma recalentado 10 veces. Sin embargo, no se observó una destrucción tubular obvia o atrofia en este estudio (66). Estos resultados no han podido ser confirmados por otros estudios que reportan que el aceite recalentado era perjudicial para el riñón y causaban daño renal (59,68,69). No se conoce el motivo de estas diferencias. El aceite de palma, al ser un aceite monoinsaturado, puede tener menos efectos perjudiciales sobre el riñón comparado con el aceite de soja poliinsaturado, ya que produce menos especies reactivas de oxígeno.

Las concentraciones séricas de creatinina, un medidor de función renal, aumentan luego de una dieta de 16 semanas aceite de palma recalentado en la dieta (5 veces y 10 veces más) (66). Sin embargo, no se observó diferencias significativas en la función renal entre los grupos que consumieron aceite de palma recalentado o natural, lo que sugiere que el aceite de palma recalentado no altera la función renal. Estas diferencias pueden estar asociadas al aumento de peso corporal. No obstante, se ha informado que informaron que el aceite de palma recalentado aumentó la creatinina sérica y el sodio en conejos alimentados durante 6 meses. La razón de las diferencias en los resultados no estaba clara.

#### **Sistema óseo.**

Los efectos del aceite oxidado sobre el hueso son poco conocidos. Dos estudios demostraron que el aceite de palma y soja recalentados en ratas ooforectomizadas redujo notablemente la densidad del hueso trabecular en comparación con el grupo de control normal. En contraste, el aceite de palma y soja fresca restauran la densidad trabecular a niveles similares a los controles (70,71). Este hallazgo sugiere que la palma fresca y el aceite de soja tuvieron un efecto protector sobre el hueso.

El efecto protector del aceite de palma y soja fresca sobre el hueso puede atribuirse al alto contenido de antioxidantes de este aceite. El efecto perjudicial del aceite recalentado parece ser más marcado con el aceite de soja en comparación con el aceite de palma. La razón para esto no está clara. Sin embargo, el aceite de palma, al ser rico en ácidos grasos monoinsaturados, es capaz de soportar el calentamiento repetido mejor que el aceite de soja (70). Al mismo tiempo, el calentamiento redujo la concentración de vitamina E hasta un 90 % (33). Por lo tanto, el aceite repetidamente calentado no es saludable para las mujeres menopáusicas (70). En presencia de restricciones económicas para reducir el costo de la preparación de comida, el aceite de palma puede ser una mejor opción comparado con el aceite de soja.

#### **Sistema nervioso central.**

El recalentamiento del aceite podría liberar compuestos tóxicos, que son responsables de causar enfermedades cerebrales. Se ha descubierto que la presencia de ciertos aldehídos en los alimentos que causan enfermedades neurodegenerativas. Estos aldehídos tóxicos se producen por la degradación de los ácidos grasos en el aceite, siendo algunos volátiles, mientras que otros permanecen después comestibles (72). Como son compuestos muy reactivos, pueden alterar proteínas, hormonas y enzimas e impedir su funcionamiento (73).

La enfermedad de Alzheimer está asociada al estrés oxidativo, en parte por la acción del péptido beta-amiloide (74). Un producto importante de la peroxidación de lípidos es el 4-hydroxi-trans-2-nonenal. Este se acumula en cantidades considerables en aceites vegetales poliinsaturados recalentados o utilizados durante mucho tiempo (75). Este metabolito altera en forma significativa la formación de proteínas de membrana sinaptosomal cónica y es neurotóxico (76). También se ha descrito distorsión de las capas de la corteza cerebral de ratas (77). Esto podría indicar la alteración de la función cerebral cuando se ingiere aceite oxidado térmicamente. Sin embargo, Debido a la poca información se necesitan estudios para corroborar tales hallazgos.

#### **Efectos genotóxicos y carcinogénicos**

El consumo de alimentos preparados con aceites comestibles recalentados y oxidados podría ser perjudicial y causar varios cánceres en los órganos periféricos. Los lípidos oxidados térmicamente producen agentes mutagénicos y genotóxicos.

Además, potencian la peroxidación de las macromoléculas de membrana, contribuyendo a su mutagenicidad, lo que podría conducir potencialmente a la carcinogénesis. Los efectos genotóxicos y carcinogénicos en los alimentos pueden deberse al ambiente extremo durante los procesos de cocción. Los estudios reportan que los aceites comestibles recalentados pueden aumentar el riesgo de cáncer a través de alteraciones de enzimas que reaccionan con el ADN, dando lugar a mutaciones, llevando a la aparición del cáncer (80).

Los datos sugieren que los efectos nocivos de los aceites comestibles recalentados. Varios estudios han demostrado que los alimentos fritos contienen una variedad de aminas heterocíclicas mutagénicas, sustancia cancerígena que induce cáncer de hígado y otros órganos (78). Otro estudio demostró que 10 compuestos con aminas heterocíclicas son carcinogénicos en ratas (79). Esto fue respaldado por otro estudio que mostró que existe una mayor cantidad de hidrocarburos aromáticos policíclicos generados por la cocción con aceite de coco utilizado repetidas veces comparado con el aceite recalentado una única vez (80). A pesar de la evidencia de estudios en animales, los efectos en humanos todavía en comprendido en forma poco clara o contradictoria.

#### **Conclusiones**

El consumo de alimentos preparados con aceites comestibles recalentados podría ser perjudicial y causar diversas alteraciones orgánicas. Los beneficios nutritivos y protectores de los aceites comestibles vegetales sufren deterioro cuando estos se exponen repetidamente al calor extremo, aire y humedad durante la preparación de los alimentos, particularmente en la fritura. El calentamiento de los aceites comestibles en múltiples oportunidades cambia sus propiedades física y químicas. El uso de estos aceites térmicamente alterados puede ser peligroso y tiende a causar enfermedades asociadas al consumo prolongado. Existen riesgos de desarrollar hipertensión, hipercolesterolemia, aterosclerosis, enfermedades cardiacas, problemas hepáticos y renales, osteoporosis, enfermedades neurodegenerativas y cáncer. Es recomendable no recalentar el aceite en la cocción casera y reducir el consumo de alimentos fritos en restaurantes y establecimientos de venta de comida. La educación pública, concientización de las personas y leyes estrictas son necesarias para contener el uso de aceite

oxidado térmicamente en la industria alimentaria y los hogares.

## Conflictos de interes

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés

## Referencias

1. Foscolou A, Critselis E, Panagiotakos D. Olive oil consumption and human health: A narrative review. *Maturitas*. 2018; 118: 60-66. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
2. Azman A, MohdShahrul S, Chan SX, Noorhazliza AP, Khairunnisak M, NurAzlina MF, Qodriyah HM, Kamisah Y, Jaarin K. Level of knowledge, attitude and practice of night market food outlet operators in Kuala Lumpur regarding the usage of repeatedly heated cooking oil. *Med J Malaysia*. 2012; 67: 91-101. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
3. Phiri G, Mumba P, Mangwera A. The quality of cooking oil used in informal food processing in Malawi: a preliminary study. *Int J Consum Stud*. 2006; 30: 527-32. [\[Google Scholar\]](#)
4. Totani N, Ojiri Y. Mild ingestion of used frying oil damages hepatic and renal cells in Wistar rats. *J Oleo Sci*. 2007; 56: 261-7. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
5. Flores-Álvarez Mdel C, Molina-Hernández EF, Hernández-Raya JC, Sosa-Morales ME. The effect of food type (fish nuggets or French fries) on oil blend degradation during repeated frying. *J Food Sci*. 2012; 77(11): C1136-43. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
6. Sayyad R. Effects of deep-fat frying process on the oil quality during French fries preparation. *J Food Sci Technol*. 2017; 54: 2224-2229. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
7. Bastida S, Sánchez-Muniz J. Polar content vs. TAG oligomer content in the frying life assessment of monounsaturated and polyunsaturated oils used in deep-frying. *J Am Oil Chem So*. 2002; 79: 447-51. [\[Google Scholar\]](#)
8. Leong XF, Mustafa MR, Das S, Jaarin K. Association of elevated blood pressure and impaired vasorelaxation in experimental Sprague-Dawley rats fed with heated vegetable oil. *Lipids Health Dis*. 2010; 9: 66. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
9. Rosa LN, Coqueiro A, Março PH, Valderrama P. Thermal rice oil degradation evaluated by UV-Vis-NIR and PARAFAC. *Food Chem*. 2019; 273: 52-56. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
10. Falade AO, Oboh G, Okoh AI. Potential health implications of the consumption of thermally-oxidized cooking oils – a review. *Pol J Food Nutr Sci*. 2017; 67: 95-105. [\[Google Scholar\]](#)
11. Fahy E, Cotter D, Sud M, Subramaniam S. Lipid classification, structures and tools. *BiochimBiophysActa*. 2011; 1811: 637-47. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
12. Mooradian AD. Therapeutic targeting of cellular stress to prevent cardiovascular disease: A review of the evidence. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2017; 17: 83-95. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
13. O'Connell TD, Block RC, Huang SP, Shearer GC.  $\omega$ 3-Polyunsaturated fatty acids for heart failure: Effects of dose on efficacy and novel signaling through free fatty acid receptor 4. *J Mol Cell Cardiol*. 2017; 103: 74-92. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
14. Lv MY, Zhang X, Ren HR, Liu L, Zhao YM, Wang Z, Wu ZL, Liu LM, Xu HJ. A rapid method to authenticate vegetable oils through surface-enhanced Raman scattering. *Sci Rep*. 2016; 6: 23405. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
15. Kitamura K, Shibata R, Tsuji Y, Shimano M, Inden Y, Murohara T. Eicosapentaenoic acid prevents atrial fibrillation associated with heart failure in a rabbit model. *Am J PhysiolHeart Circ Physiol*. 2011; 300: H1814-21. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
16. Calder PC. Mechanisms of action of (n-3) fatty acids. *J Nutr*. 2012; 142: 592S-599S. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
17. Christou GA, Christou KA, Korantzopoulos P, Rizos EC, Nikas DN, Goudevenos JA. The current role of Omega-3 fatty acids in the management of atrial fibrillation. *Int J Mol Sci*. 2015; 16: 22870-87. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
18. Engström K, Saldeen AS, Yang B, Mehta JL, Saldeen T. Effect of fish oils containing different amounts of EPA, DHA, and antioxidants on plasma and brain fatty acids and brain nitric oxide synthase activity in rats. *Ups J Med Sci*. 2009; 114(4): 206-13. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
19. Melo HM, Santos LE, Ferreira ST. Diet-derived fatty acids, brain inflammation, and mental health. *Front Neurosci*. 2019; 13: 265. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
20. Ras RT, Demonty I, Zebregs YE, Quadt JF, Olsson J, Trautwein EA. Low doses of eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid from fish oil dose-dependently decrease serum triglyceride concentrations in the presence of plant sterols in hypercholesterolemic men and women. *J Nutr*. 2014; 144: 1564-70. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
21. Metcalf RG, James MJ, Gibson RA, Edwards JR, Stubberfield J, Stuklis R, Roberts-Thomson K, Young GD, Cleland LG. Effects of fish-oil supplementation on myocardial fatty acids in humans. *Am J ClinNutr*. 2007; 85: 1222-8. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
22. Diniz YS, Burneiko RM, Seiva FR, Almeida FQ, Galhardi CM, Filho JL,

- Mani F, Novelli EL. Diet compounds, glycemic index and obesity-related cardiac effects. *Int J Cardiol.* 2008; 124: 92-9. [\[PubMed\]](#)[\[Google Scholar\]](#)
23. Virtanen JK, Mursu J, Tuomainen TP, Voutilainen S. Dietary fatty acids and risk of coronary heart disease in men: the Kuopio Ischemic Heart Disease Risk Factor Study. *ArteriosclerThrombVasc Biol.* 2014; 34: 2679-87. [\[PubMed\]](#)[\[Google Scholar\]](#)
24. Zribi A, Jabeur H, Aladedunye F, Rebai A, Matthäus B, Bouaziz M. Monitoring of quality and stability characteristics and fatty acid compositions of refined olive and seed oils during repeated pan- and deep-frying using GC, FT-NIRS, and chemometrics. *J Agric Food Chem.* 2014; 62: 10357-67. [\[PubMed\]](#)[\[Google Scholar\]](#)
25. Lešková E, Kubíková J, Kováčiková E, Košická M, Porubská J, Holčíková K. Vitamin losses: retention during heat treatment and continual changes expressed by mathematical models. *J Food Comp Anal.* 2006; 19: 252-76. [\[Google Scholar\]](#)
26. Choe E, Min DB. Chemistry of deep-fat frying oils. *J Food Sci.* 2007; 72: R77-86. [\[PubMed\]](#)[\[Google Scholar\]](#)
27. Gotoh N, Iwasawa A, Watanabe H, Osato R, Wada S. Oxidation of fats and oils in instant noodles stored under various conditions. *J Food Lipids.* 2007; 14: 350-65. [\[Google Scholar\]](#)
28. Lopresto CG, Naccarato S, Albo L, De Paola MG, Chakraborty S, Curcio S, Calabrò V. Enzymatic transesterification of waste vegetable oil to produce biodiesel. *Ecotoxicol Environ Saf.* 2015; 121: 229-35. [\[PubMed\]](#)[\[Google Scholar\]](#)
29. Adam SK, Soelaiman IN, Umar NA, Mokhtar N, Mohamed N, Jaarin K. Effects of repeatedly heated palm oil on serum lipid profile, lipid peroxidation and homocysteine levels in a post-menopausal rat model. *Mcgill J Med.* 2008; 11: 145-51. [\[PubMed\]](#)[\[Google Scholar\]](#)
30. Owu DU, Osim EE, Ebong PE. Serum liver enzymes profile of Wistar rats following chronic consumption of fresh or oxidized palm oil diets. *Acta Trop.* 1998; 69: 65-73. [\[PubMed\]](#)[\[Google Scholar\]](#)
31. Rangel-Zuñiga OA, Haro C, Tormos C, Perez-Martinez P, Delgado-Lista J, Marin C, Quintana-Navarro GM, Cerdá C, Sáez GT, Lopez-Segura F, Lopez-Miranda J, Perez-Jimenez F, Camargo A. Frying oils with high natural or added antioxidants content, which protect against postprandial oxidative stress, also protect against DNA oxidation damage. *Eur J Nutr.* 2017; 56: 1597-1607. [\[PubMed\]](#)[\[Google Scholar\]](#)
32. Ringseis R, Piwek N, Eder K. Oxidized fat induces oxidative stress but has no effect on NF-kappaB-mediated proinflammatory gene transcription in porcine intestinal epithelial cells. *Inflamm Res.* 2007; 56: 118-25. [\[PubMed\]](#)[\[Google Scholar\]](#)
33. Adam SK, Sulaiman NA, Mat Top AG, Jaarin K. Heating reduces vitamin E content in palm and soy oils. *Malays J BiochemMol Biol.* 2007; 15: 76-9. [\[Google Scholar\]](#)
34. Isong-Etuk K, Essien EU, Umoh IB, Ifon ET, Eka OU. Effects of ingested thermoxidised palm oil on lipid distribution in rat. *Nutr Res.* 1996; 16: 773-80. [\[Google Scholar\]](#)
35. Farzaei MH, Zobeiri M, Parvizi F, El-Senduny FF, Marmouzi I, Coy-Barrera E, Naseri R, Nabavi SM, Rahimi R, Abdollahi M. Curcumin in liver diseases: A systematic review of the cellular mechanisms of oxidative stress and clinical perspective. *Nutrients.* 2018; 10: pii: E855. [\[PubMed\]](#)[\[Google Scholar\]](#)
36. Xiao Y, Gu Y, Purwaha P, Ni K, Law B, Mallik S, Qian SY. Characterization of free radicals formed from COX-catalyzed DGLA peroxidation. *Free RadicBiol Med.* 2011; 50: 1163-70. [\[PubMed\]](#)[\[Google Scholar\]](#)
37. Williams MJ, Sutherland WH, McCormick MP, de Jong SA, Walker RJ, Wilkins GT. Impaired endothelial function following a meal rich in used cooking fat. *J Am CollCardiol.* 1999; 33: 1050-5. [\[PubMed\]](#)[\[Google Scholar\]](#)
38. Rueda-Clausen CF, Silva FA, Lindarte MA, Villa-Roel C, Gomez E, Gutierrez R, Cure-Cure C, López-Jaramillo P. Olive, soybean and palm oils intake have a similar acute detrimental effect over the endothelial function in healthy young subjects. *NutrMetabCardiovasc Dis.* 2007; 17: 50-7. [\[PubMed\]](#)[\[Google Scholar\]](#)
39. Kämmerer I, Ringseis R, Eder K. Feeding a thermally oxidised fat inhibits atherosclerotic plaque formation in the aortic root of LDL receptor-deficient mice. *Br J Nutr.* 2011; 105: 190-9. [\[PubMed\]](#)[\[Google Scholar\]](#)
40. Sülzle A, Hirche F, Eder K. Thermally oxidized dietary fat upregulates the expression of target genes of PPAR alpha in rat liver. *J Nutr.* 2004; 134: 1375-83. [\[PubMed\]](#)[\[Google Scholar\]](#)
41. Bretillon L, Alexson SE, Joffre F, Pasquis B, Sébédio JL. Peroxisome proliferator-activated receptor alpha is not the exclusive mediator of the effects of dietary cyclic FA in mice. *Lipids.* 2003; 38: 957-63. [\[PubMed\]](#)[\[Google Scholar\]](#)
42. Yokoi H, Mizukami H, Nagatsu A, Tanabe H, Inoue M. Hydroxy monounsaturated fatty acids as agonists for peroxisome proliferator-activated receptors. *Biol Pharm Bull.* 2010; 33: 854-61. [\[PubMed\]](#)[\[Google Scholar\]](#)
43. Nkanu EE, Owu DU, Osim EE. Altered potassium ion channel function as a possible mechanism of increased blood pressure in rats fed thermally oxidized palm oil diets. *J Diet Suppl.* 2018; 15: 431-444. [\[PubMed\]](#)[\[Google Scholar\]](#)
44. Soriguer F, Rojo-Martínez G, Dobarganes MC, García Almeida JM, Esteva I, Beltrán M, Ruiz De Adana MS, Tinahones F, Gómez-Zumaquero JM, García-Fuentes E, González-Romero S. Hypertension is related to the degradation of dietary frying oils. *Am J ClinNutr.* 2003; 78: 1092-7. [\[PubMed\]](#)[\[Google Scholar\]](#)
45. Leong XF, Najib MN, Das S, Mustafa MR, Jaarin K. Intake of repeatedly heated palm oil causes elevation in blood pressure with impaired vasorelaxation in rats. *Tohoku J Exp*

- Med. 2009; 219: 71-8. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
46. Jaarin K, Mustafa MR, Leong XF. The effects of heated vegetable oils on blood pressure in rats. *Clinics (Sao Paulo)*. 2011; 66: 2125-32. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
47. Das S, Hamsi MA, Kamisah Y, Qodriyah HMS, Othman F, Emran A, Zakaria Z, Jaarin K. Changes in blood pressure, vascular reactivity and inflammatory biomarkers following consumption of heated corn oil. *Pak J Pharm Sci*. 2017; 30: 1609-1615. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
48. Hamsi MA, Faizah O, Das S, Kamisah Y, Thent ZC, Qodriyah HMS, Zaiton Z, Emran A, Subermaniam K, Jaarin J. Effect of consumption of fresh and heated virgin coconut oil on blood pressure and inflammatory biomarkers. *Alex J Med*. 2015; 51: 53-63. [\[Google Scholar\]](#)
49. Leong XF, Aishah A, Nor Aini U, Das S, Jaarin K. Heated palm oil causes rise in blood pressure and cardiac changes in heart muscle in experimental rats. *Arch Med Res*. 2008; 39: 567-72. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
50. Ng CY, Kamisah Y, Faizah O, Jubri Z, Qodriyah HM, Jaarin K. Involvement of inflammation and adverse vascular remodelling in the blood pressure raising effect of repeatedly heated palm oil in rats. *Int J Vasc Med*. 2012; 2012: 404025. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
51. Mahfouz MM, Kummerow FA. Vitamin C or Vitamin B6 supplementation prevent the oxidative stress and decrease of prostacyclin generation in homocysteinemic rats. *IntJ Biochem Cell Biol*. 2004; 36: 1919-32. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
52. Zhang GH, Chao M, Hui LH, Xu DL, Cai WL, Zheng J, Gao M, Zhang MX, Wang J, Lu QH. Poly(ADP-ribose)polymerase 1 inhibition protects against age-dependent endothelial dysfunction. *ClinExpPharmacol Physiol*. 2015; 42: 1266-74. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
53. GortanCappellari G, Losurdo P, Mazzucco S, Panizon E, Jevnicar M, Macaluso L, Fabris B, Barazzoni R, Biolo G, Carretta R, Zanetti M. Treatment with n-3 polyunsaturated fatty acids reverses endothelial dysfunction and oxidative stress in experimental menopause. *J NutrBiochem*. 2013; 24: 371-9. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
54. Yamamoto M, Suzuki A, Jokura H, Yamamoto N, Hase T. Glucosyl hesperidin prevents endothelial dysfunction and oxidative stress in spontaneously hypertensive rats. *Nutrition*. 2008; 24: 470-6. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
55. Kamisah Y, Ang SM, Othman F, Nurul-Iman BS, Qodriyah HM. Renoprotective effect of virgin coconut oil in heated palm oil diet-induced hypertensive rats. *ApplPhysiolNutrMetab*. 2016; 41: 1033-1038. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
56. Adam SK, Das S, Jaarin K. A detailed microscopic study of the changes in the aorta of experimental model of postmenopausal rats fed with repeatedly heated palm oil. *Int J ExpPathol*. 2009; 90: 321-7. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
57. Adam SK, Das S, Othman F, Jaarin K. Fresh soy oil protects against vascular changes in an estrogen-deficient rat model: an electron microscopy study. *Clinics (Sao Paulo)*. 2009; 64: 1113-9. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
58. Rashid Jusoh A, Das S, Kamsiah J, Qodriyah HM, Faizah O. Effect of curcumin on aortic changes in ovariectomized rats fed with repeatedly heated soy oil: a preliminary electron microscopic study. *Clin Ter*. 2013; 164: 307-13. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
59. Liu P, Chen C, Kerr BJ, Weber TE, Johnston LJ, Shurson GC. Influence of thermally oxidized vegetable oils and animal fats on growth performance, liver gene expression, and liver and serum cholesterol and triglycerides in young pigs. *J Anim Sci*. 2014; 92: 2960-70. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
60. Ku SK, MuhamadRuhaihi MS, Fatin SS, Saffana M, Taty Anna K, Das S, Kamsiah J. The harmful effects of consumption of repeatedly heated edible oils: a short review. *Clin Ter*. 2014; 165: 217-21. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
61. Shastry CS, Ambalal PN, Himanshu J, Aswathanarayana BJ. Evaluation of effect of reused edible oil on vital organs of wistar rats. *NUJHS*. 2011; 1: 10-5. [\[Google Scholar\]](#)
62. Jaarin K, Nor Aini U, Siti-Aishah, MA, Das S. Palm oil fat diet consumption and its effects on serum liver enzymes and microscopic changes in experimental rats. *Pak J Nutr*. 2015; 14: 575-80. [\[Google Scholar\]](#)
63. Jaarin K, Hwa TC, Umar NA, SitiAishah MA, Das S. Enzymatic and microstructural changes in the liver of experimental rats fed with fatty diet and fresh or heated soy oil concurrently. *Clin Ter*. 2010; 161: 429-33. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
64. Yang ZR, Wang HF, Zuo TC, Guan LL, Dai N. Salidroside alleviates oxidative stress in the liver with non-alcoholic steatohepatitis in rats. *BMC PharmacolToxicol*. 2016; 17: 16. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
65. Garrido-Polonio C, García-Linares MC, García-Arias MT, López-Varela S, García-Fernández MC, Terpstra AH, Sánchez-Muniz FJ. Thermally oxidized sunflower-seed oil increases liver and serum peroxidation and modifies lipoprotein composition in rats. *Br J Nutr*. 2004; 92: 257-65. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
66. Jaarin K, Norliana M, Siti HN. Heated cooking oils and its effect on blood pressure and possible mechanism: a review. *Int J ClinExp Med*. 2016; 9: 626-36. [\[Google Scholar\]](#)
67. Isong EU, Essien EU, Eka OU, Umoh IB. Sex- and organ-specific toxicity in normal and malnourished rats fed thermoxidized palm oil. *Food ChemToxicol*. 2000; 38: 997-1004. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
68. Gatellier P, Kondjoyan A, Portanguen S, Santé-Lhoutellier V. Effect of cooking on protein oxidation in n-3 polyunsaturated fatty acids enriched beef. Implication on nutritional quality. *Meat Sci*. 2010; 85: 645-50. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)

69. Ani EJ, Udo V, Owu D, Osim EE. Effect of chronic consumption of two forms on palm oil diet on serum electrolyte, creatinine and urea in rabbits. *J Appl Pharm Sci.* 2015; 5: 115-9. [\[Google Scholar\]](#)
70. Shuid AN, Chuan LH, Mohamed N, Jaarin K, Fong YS, Soelaiman IN. Recycled palm oil is better than soy oil in maintaining bone properties in a menopausal syndrome model of ovariectomized rat. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2007; 16: 393-402. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
71. Ima-Nirwana S, Ahmad SN, Yee LJ, Loh HC, Yew SF, Norazlina M, Abdul MT, Kamsiah J. Reheating of soy oil is detrimental to bone metabolism in oestrogen deficient rats. *Singapore Med J.* 2007; 48: 200-6. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
72. Guillen MD, Uriarte PS. Aldehydes contained in edible oils of a very different nature after prolonged heating at frying temperature: Presence of toxic oxygenated  $\alpha,\beta$  unsaturated aldehydes. *Food Chem.* 2012; 131: 915-26. [\[Google Scholar\]](#)
73. Siddiqui MA, Kumar V, Kashyap MP, Agarwal M, Singh AK, Khanna VK, Al-Khedhairi AA, Musarrat J, Pant AB, Jahan S. Short-term exposure of 4-hydroxynonenal induces mitochondria-mediated apoptosis in PC12 cells. *Hum Exp Toxicol.* 2012; 31(4): 336-45. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
74. Knopman DS. Is dominantly inherited Alzheimer disease a clone of sporadic Alzheimer disease? *Neurology.* 2015; 85: 750-1. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
75. Han IH, Csallany S. The toxic aldehyde. 4-hydroxy-2-transnonenal (HNE) formation in natural and imitation mozzarella cheeses: heat treatment effects. *J Am Oil Chem Soc* 2012; 89: 1801-5. [\[Google Scholar\]](#)
76. Lauderback CM, Breier AM, Hackett J, Varadarajan S, Goodlett-Mercer J, Butterfield DA. The pyrrolopyrimidine U101033E is a potent free radical scavenger and prevents Fe(II)-induced lipid peroxidation in synaptosomal membranes. *BiochimBiophysActa.* 2000; 1501(2-3): 149-61. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
77. Jimoh FO, Odotuga AA. Histological changes of selected rat tissues following the ingestion of thermally oxidized groundnut oil. *Biokemistri.* 2004; 16: 1-10. [\[Google Scholar\]](#)
78. Wozniowicz A, Tarasewicz M, Piosik J. Heterocyclic aromatic amines, food-derived mutagens: metabolism and relevance to cancer susceptibility. *PostepyBiochem.* 2010; 56: 435-46. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
79. Suh M, Proctor D, Chappell G, Rager J, Thompson C, Borghoff S, Finch L, Ellis-Hutchings R, Wiench K. A review of the genotoxic, mutagenic, and carcinogenic potentials of several lower acrylates. *Toxicology.* 2018; 402-403: 50-67. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
80. Ganesan K, Sukalingam K, Xu B. Impact of consumption of repeatedly heated cooking oils on the incidence of various cancers- A critical review. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2019; 59: 488-505. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)

**Como citar este artículo:** Reyna-Villasmil N, Mejia-Montilla J, Bravo-Henríquez A, Fernández-Ramírez A, Reyna-Villasmil E. Efectos Metabólicos De La Reutilización De Aceites Comestibles Recalentados y Oxidados. *AvanBiomed* 2020; 2: 58-69.



Avances en Biomedicina se distribuye bajo la Licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-CompartirIgual 3.0 Venezuela, por lo que el envío y la publicación de artículos a la revista son completamente gratuitos.

## Quiste mesotelial diafragmático. (*Diaphragmatic mesothelial cyst*)

Peter Gericke-Brumm<sup>1</sup>, Eduardo Reyna-Villasmil<sup>2</sup> ✉

<sup>1</sup>Servicio de Cirugía General. Hospital Príncipe de Asturias. Alcalá de Henares, España.

<sup>1</sup>Servicio de Investigación y Desarrollo. Hospital Central "Dr. Urquinaona", Maracaibo, Venezuela.

Recibido: 09 de Agosto de 2020.

Aceptado: 15 de Febrero de 2021.

Publicado online: 16 de Abril de 2022.

[CASO CLÍNICO]

PII: S2477-9369(20)0907-CC

### Resumen (español)

Los quistes celómicos son tumores benignos muy raros de origen embrionario. Los quistes mesoteliales diafragmáticos son lesiones congénitas derivadas de restos celómicos y pueden aparecer en el bazo, glándula suprarrenal, ovario, ligamento falciforme, túnica vaginal testicular y mesenterio. Poco más de un tercio de los casos presentan síntomas clínicos inespecíficos, generalmente en forma de dolor abdominal, especialmente en presencia de quistes grandes que producen compresión de los órganos vecinos. Pero en la mayoría de los casos, es un hallazgo incidental durante la evaluación diagnóstica por ultrasonido de otra patología. Los hallazgos radiológicos, como un tumor quístico y la ubicación extrahepática entre el lóbulo hepático derecho y el diafragma, en el ángulo costofrénicoposterolateral derecho, son útiles para diagnosticar quistes mesoteliales diafragmáticos, que pueden tratarse de manera conservadora, ya que la resolución puede ser espontánea, probablemente secundaria a ruptura o colapso. La escleroterapia percutánea con etanol y la cirugía son otras opciones de tratamiento en casos sintomáticos. Se presenta un caso de quiste mesotelial diafragmático.

### Palabras clave (español)

Quiste mesotelial diafragmático; Diafragma; Quiste.

### Abstract (english)

Celomic cysts are very rare benign tumors of embryonic origin. Diaphragmatic mesothelial cysts are congenital lesions derived from celomic remains and may appear in the spleen, adrenal gland, ovary, sickle ligament, testicular vaginal tunic, and mesentery. Just over a third of cases present nonspecific clinical symptoms, usually in the form of abdominal pain, especially in the presence of large cysts that produce compression of neighboring organs. But in most cases, it is an incidental finding during the ultrasound diagnostic evaluation of another pathology. Radiological findings, such as a cystic tumor, and the extrahepatic location between the right hepatic lobe and the diaphragm, in the right posterolateral costofrenic angle, are useful for diagnosing diaphragmatic mesothelial cysts, which can be treated conservatively, since resolution can be spontaneous, probably secondary to rupture or collapse. Percutaneous ethanol sclerotherapy and surgery are other treatment options in symptomatic cases. A case of diaphragmatic mesothelial cyst is presented.



## Keywords(english)

*Diaphragmatic mesothelial cyst; Diaphragm; Cyst.*

### Introducción

Los quistes mesoteliales diafragmáticos son lesiones congénitas benignas, poco frecuentes que aparecen de restos celómicos y tienen características radiológicas específicas (1). Son similares a los quistes pleuropericárdicos, están revestidos por células mesoteliales y pueden aparecer en bazo, glándula suprarrenal, ovario, ligamento falciforme, túnica vaginal del testículo y mesenterio (2). El diagnóstico puede ser difícil debido a su ubicación anatómica. Los hallazgos radiológicos son de lesión quística con ubicación extracapsular hepática (3). Se presenta un caso de quiste mesotelial diafragmático.

### Casoclínico

Se trata de paciente femenina de 12 años que fue referida por su médico tratante por presentar varios episodios de dolor abdominal crónico de leve a moderada intensidad de características inespecíficas durante los dos últimos años. Los padres negaban antecedentes médicos personales o familiares de importancia.

El examen físico estaba dentro de límites normales. Las radiografías de tórax y abdomen no mostraron alteraciones significativas. Las pruebas de hematología, electrolitos, coagulación, perfil hepático y renal estaban dentro de límites normales. La evaluación ecográfica del abdomen mostró tumoración quística de paredes delgada, anecoica, ovoidea y avascular que medía 61 x 49 x 33 milímetros entre la cara lateral del lóbulo derecho del hígado, adyacente a la cápsula hepática, y la pared torácica (figura 1). El sitio anatómico era extrahepático, pero fue imposible determinar el sitio de origen. La ecografía pélvica no mostró alteraciones. La tomografía computarizada demostró que la lesión era homogénea, bien definida con densidad del líquido quístico era similar al agua. No se observaron signos de invasión local.

Las imágenes de resonancia magnética abdominal confirmaron la presencia de la estructura quística simple, de forma ovalada con paredes delgadas unida al diafragma y extrínseca al parénquima hepático. La intensidad de la señal de

líquido dentro del quiste fue menor comparada a la señal de fluido libre en la imagen T2 ponderada, por lo que fue considerado como más espeso (figura 2). Estos



**Figura 1.** Imagen ecográfica de lesión quística de paredes delgadas, anecoica, ovoidea y avascular entre la pared torácica y el lóbulo hepático derecho.

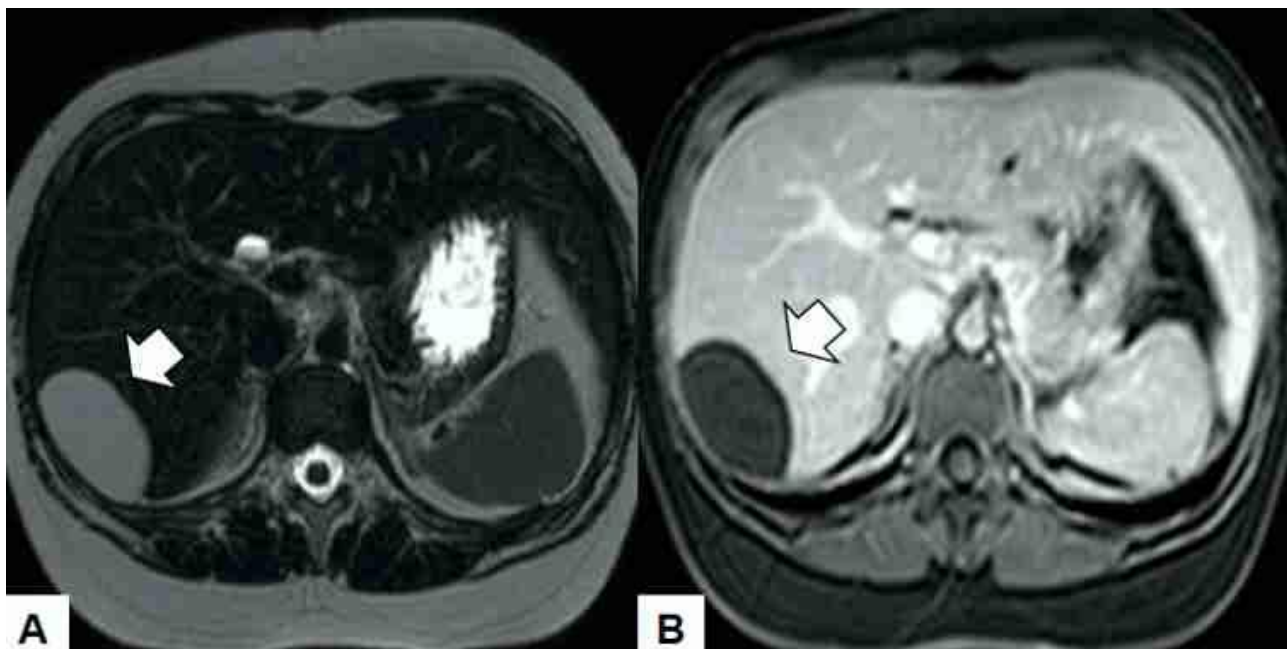
hallazgos llevaron al diagnóstico de quiste mesotelial diafragmático.

Debido a las características de la lesión, la paciente fue programada para cirugía. Durante la laparoscopia se observó tumoración quística de color azulado ubicada entre el hígado y el diafragma y fija al último. El quiste fue extirpado en su totalidad sin evidencia de otras alteraciones asociadas en la cavidad abdominal y el diafragma. La paciente presentó recuperación postoperatoria satisfactoria y sin complicaciones. No ha presentado nueva sintomatología en los 12 meses siguientes a la cirugía.

La evaluación histopatológica mostró que la pared de la tumoración quística era fibrosa y estaba compuesta por una delgada cubierta de tejido conectivo con revestimiento interno mesotelial de tipo hiperplásico de células cuboides. El diagnóstico histológico definitivo fue quiste diafragmático mesotelial.

Discusión

complicaciones como infección, hemorragia o ruptura



**Figura 2.** Imágenes de resonancia magnética. (A) La flecha en Imagen en T1 que muestra tumoración bien definida de baja intensidad en el ángulo costofrénico derecho con desplazamiento focal del parénquima hepático. (B) Imagen en T2 en la que la flecha señala la lesión entre el diafragma y el lóbulo hepático derecho.

Los tumores diafragmáticos son un desafío diagnóstico debido a su baja frecuencia y a la dificultad de establecer relaciones anatómicas exactas con estructuras vecinas como pleura, pulmones, bazo e hígado. La cavidad celómica es una gran concavidad embrionaria, ubicada entre las dos capas mesoblásticas y el diafragma divide la cavidad peritoneal en la celómica y la escrotal. La celómica deriva de la peritoneal fetal (4). El quiste mesotelial diafragmático surge de restos celómicos y son el resultado del defecto de la fusión de restos mesenquimales celómicos primarios, dando como resultado una cavidad unilocular de pared delgada, cuya superficie está revestida con una sola capa de células mesoteliales que contiene líquido transparente (2).

El diagnóstico del quiste mesotelial diafragmático puede ser difícil debido a su rareza y ubicación anatómica. Poco más de un tercio de los casos presentan síntomas clínicos inespecíficos, generalmente en forma de dolor abdominal, especialmente en presencia de quistes grandes que producen compresión de órganos vecinos. Pero en la mayoría de los pacientes es un hallazgo incidental durante la evaluación diagnóstica ecográfica de otra patología (4). También existen informes de

(5). Algunos autores han propuesto la utilidad del antígeno polipeptídico tisular como marcador tumoral de la condición (6).

Las características radiológicas son de una lesión quística de pared delgada, de forma bilobulada u ovalada, ubicada entre el diafragma (en especial la porción posterolateral del ángulo costofrénico derecho) y el lóbulo hepático derecho (4). Otros signos adicionales que han sido descritos incluyen ligero engrosamiento pleural y calcificación parcial de la pared del quiste, características que pueden estar relacionadas con una evolución más larga (6,7). El principal obstáculo diagnóstico de esta condición es la interpretación incorrecta de la lesión como un quiste intrahepático. No obstante, la ecografía con transductor de alta frecuencia es útil para revelar la naturaleza extrínseca de la lesión (4). Las imágenes coronales de tomografía o resonancia magnética confirman las características de la tumoración quística extrahepática de pared delgada con contenido líquido. La aspiración de los quistes también puede contribuir en la conclusión diagnóstica (3).

Debido a las dificultades diagnósticas previamente expuestas, el quiste mesotelial diafragmático puede confundirse con un quiste hepático (simple o hidatídico) y colección hepática

subcapsular. Otros diagnósticos diferenciales incluyen a otras lesiones quísticas del diafragma como quiste broncogénico, teratoma diafragmático y quiste hidatídico. El quiste broncogénico del diafragma es raro, pero el elevado contenido de mucina puede llevar a confundirlo con una tumoración sólida. Los teratomas diafragmáticos son principalmente quísticos, pero tienen varios elementos tisulares asociados a este. El quiste hidatídico del diafragma es extremadamente raro y su aspecto radiológico es heterogéneo.

Las lesiones subdiafragmáticas pseudoquísticas pueden ser secundarias a colección de líquido postraumático o inflamatorio/infeccioso con características radiológicas más complejas y asociadas a condiciones clínicas específicas (8-10).

El quiste mesotelial diafragmático puede tratarse de forma conservadora. En algunos de los casos reportados la resolución es espontánea, probablemente secundario a ruptura o colapso, por lo que el seguimiento radiológico mediante evaluaciones ecográficas periódicas puede ser útil para evaluar la evolución de la condición en aquellos casos en los cuales el tratamiento es conservador. Sin embargo, la resolución no siempre es segura, en especial en adultos (4).

En los casos en que el quiste produce síntomas (dolor, infección), la escleroterapia percutánea con etanol es la primera opción de tratamiento en lugar de la cirugía, porque es más segura y produce altas tasas de éxito (6,7,11,12). El etanol como agente terapéutico ha demostrado ser útil y seguro en la escleroterapia de quistes hidatídicos y linfocelos hepáticos, renales y esplénicos de manera segura y exitosa (5,13). Solo la resección completa del quiste permite un tratamiento definitivo del mismo. La cirugía está indicada solo en casos con síntomas

severos, quistes que aumentan de tamaño y cuando si existen dudas por ubicaciones anatómicas inusuales. Las características del quiste, cuya pared es delgada y poco vascularizada, hace que la resección generalmente sea simple y justifica el uso de cirugía mínimamente invasiva. En los quistes grandes sintomáticos, el vaciado percutáneo inicial seguido de resección quirúrgica es una estrategia efectiva (5).

En conclusión, los quistes mesoteliales diafragmáticos son lesiones muy raras de origen embrionario ubicadas en la región posterolateral del lóbulo derecho hepático. Las características radiológicas específicas, junto a la ubicación extrahepática, son los principales hallazgos patognomónicos. Los quistes pueden tratarse de forma conservadora con seguimiento ecográfico periódico. La escleroterapia percutánea y la cirugía son otras opciones terapéuticas. La resección completa del quiste permite el tratamiento definitivo y completo, eliminación de los síntomas y un diagnóstico anatomopatológico final.

### Conflictos de interés

Los autores declaran no tener ningún conflicto.

### Referencias

- Kandemirli SG, Sancar S, Ozcaker E, Parlak A, Bilgin C, Gurpinar AN, Yazici Z, Kaya M. Cross-sectional imaging and laparoscopic findings of diaphragmatic mesothelial cysts. *ClinRadiol*. 2020; 75: 239.e9-239.e14. [\[PubMed\]](#)[\[Google Scholar\]](#)
- Le Pimpec-Barthes F, Cazes A, Bagan P, Badia A, Vlas C, Hernigou A, Pricopi C, Riquet M. Mediastinal cysts: clinical approach and treatment. *Rev PneumolClin*. 2010;66:52-62. [\[PubMed\]](#)[\[Google Scholar\]](#)
- Akinci D, Akhan O, Ozmen M, Ozkan OS, Karcaaltincaba M. Diaphragmatic mesothelial cysts in children: radiologic findings and percutaneous ethanol sclerotherapy. *AJR Am J Roentgenol*. 2005; 185:873-7. [\[PubMed\]](#)[\[Google Scholar\]](#)
- Esparza Estaún J, González Alfageme A, SáenzBañuelos J. Radiological appearance of diaphragmatic mesothelial cysts. *PediatrRadiol*. 2003; 33:855-8. [\[PubMed\]](#)[\[Google Scholar\]](#)
- Kahrman G, Ozcan N, Dogan S, Bayram A. Imaging findings and management of diaphragmatic mesothelial cysts in children. *PediatrRadiol*. 2016; 46:1546-51. [\[PubMed\]](#)[\[Google Scholar\]](#)
- Ueda H, Andoh K, Kusano T, Iwasaki A, Inutsuka S. Diaphragmatic cyst with elevated level of serum tissue polypeptide antigen. *ThoracCardiovasc Surg*. 1992; 40:195-7. [\[PubMed\]](#)[\[Google Scholar\]](#)
- Mansueto G, Somma P, Amodio F, Pascale A, Meccariello R, Gatta G, Carbone M, Di Prisco B. Mesothelial cyst of the diaphragm. Presentation of an

- unusual case. *Minerva Chir.* 2000;55(7-8):565-7. [\[PubMed\]](#)[\[Google Scholar\]](#)
8. Müller NL. CT features of cystic teratoma of the diaphragm. *J Comput Assist Tomogr.* 1986;10:325-6. [\[PubMed\]](#)[\[Google Scholar\]](#)
  9. Jerraya H, Gaja A, Khalfallah M, Dziri C. Diaphragmatic hydatid disease: a diagnostic challenge for the radiologist. *Tunis Med.* 2017;95:307-309. [\[PubMed\]](#)[\[Google Scholar\]](#)
  10. Simonetti S, Canalís E, Macías L, Carrasco MA. Clinico-pathological features of the intradiaphragmatic bronchogenic cysts: report of a case and review of the literature. *Pathologica.* 2018;110:116-120. [\[PubMed\]](#)[\[Google Scholar\]](#)
  11. Msika S, Kianmanesh R, Jouet P, Brun P, Deroide G, Barge J, Soule JC, Hay JM. Bronchogenic cyst of the right hemidiaphragm mimicking a hydatid cyst of the liver. *Gastroenterol Clin Biol.* 2000; 24:1224-6. [\[PubMed\]](#)
  12. Martino G, Braccioni A, Vergine M, Calvitti M, Cariatì S, Veneroso S, Antonucci D, Bianchini GP, Monti M. Mesothelial cyst of the diaphragm. Report of a case and review of the literature. *G Chir.* 2000;21(6-7):290-6. [\[Google Scholar\]](#)
  13. López JJ, Lodwick DL, Cooper JN,

Hogan M, King D, Minneci PC. Sclerotherapy for splenic cysts in children. *J Surg Res.* 2017;219:1-4. [\[PubMed\]](#)[\[Google Scholar\]](#)

**Comocitaresteartículo:** Gericke-BrummP., Reyna-Villasmil E. Quiste mesotelial diafragmático. *AvanBiomed.* 2020; 9:70-4



Avances en Biomedicina se distribuye bajo la Licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-Con

3.0 Venezuela, por lo que la publicación de artículos a la revista son completamente gratuitos.



## Meningiomas múltiples craneales y cervicales en un paciente pediátrico. Reporte de caso y revisión de literatura.

*(Multiple cranial and cervical meningiomas in a pediatric patient. Case report and literature review)*

Gerardine Carolina MotaBarboza<sup>1</sup>, Rosanna MaríaBrachoOrlandoni<sup>1</sup>, SambaFabiana Rivas Cabello <sup>1</sup>✉, Herman Scholtz<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Servicio de Neurocirugía, Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes (I.A.H.U.L.A), Universidad de Los Andes, Mérida, Venezuela

<sup>2</sup> Centro Médico Docente La Trinidad, Caracas Venezuela Universidad Central de Venezuela, Caracas Venezuela.

Recibido: 05 de Julio de 2019

Aceptado: 04 de Octubre de 2021.

Publicado online: 16 de Abril de 2022.

[CASOCLÍNICO]

PII: S2477-9369(20)0908-CC

### Resumen(español)

La presencia de Meningiomas múltiples en la población pediátrica es un hallazgo poco frecuente, encontrándose asociado regularmente a síndromes como neurofibromatosis tipo 2 o Meningiomas familiar, muy poco reportados en la literatura, es por ello que se presenta el caso clínico de un paciente de 11 años de edad en el cual se presentan Meningiomas múltiples tanto espinales cervicales como craneales, haciendo revisión de literatura.

### Palabras clave(español)

*Meningiomas, Múltiples, Niños.*

### Abstract(english)

The presence of multiple Meningiome in the pediatric population is infrequent, being regularly associated with syndromes such as neurofibromatosis type 2 or familial meningiomes, few reports are found in the literature, which is why we present the clinical case of an 11-year-old patient age at which multiple cervical and cranial spinal meningiomes occur, reviewing literature.

### Keywords(english)

*Meningiome, Multiples, child.*

## Introducción

Los meningiomas se definen como neoplasias generalmente benignas, bien delimitadas y de forma esférica, de crecimiento lento (en forma de capas concéntricas hacia el espacio subaracnoideo y el parénquima cerebral) que se originan en las células “en gorro” aracnoideas. Por lo general, son lesiones unilaterales, con base de implantación amplia y plana a nivel dural (1,2). Son tumores generalmente infrecuentes en la población pediátrica. Constituyen menos del 5% de todos los tumores en niños y menos del 2% de los casos de meningiomas. A su vez, no existen series largas de meningiomas en pediatría (3-5), pero las que hay muestran una incidencia entre 1% y 5% de todos los tumores intracraneales en menores de 18 años (6,7). Más infrecuente aun es la presencia de Meningiomas múltiples en este grupo etario, ya que la incidencia en general de los Meningiomas múltiples varía desde el 1% a 10% en diferentes series (4,8,9);

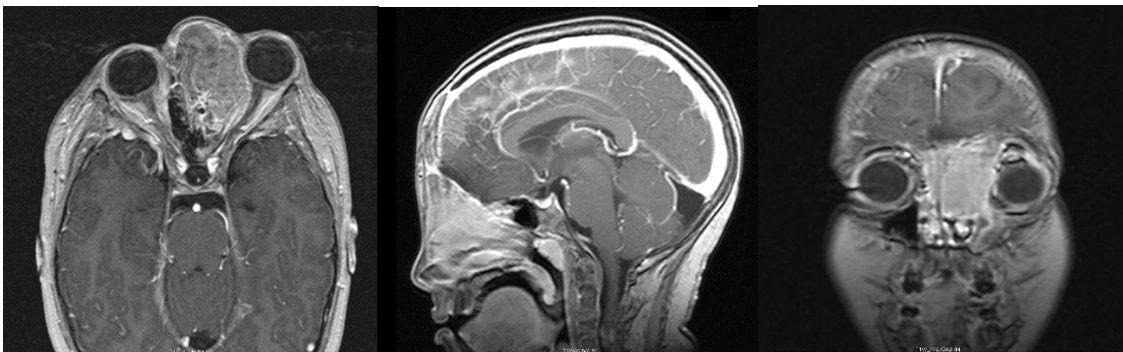
estos pueden ser esporádicos, familiares o inducidos por radiación; en pediatría los meningiomas post radiación son infrecuentes, los dos síndromes familiares comúnmente asociados son la neurofibromatosis tipo 2 (NF2) y la meningiomatosis familiar (3,10,11). No se han reportado un número significativo de casos sobre Meningiomas múltiples en niños, motivo por el cual presentamos el siguiente.

### Casoclínico

Se trata de paciente escolar masculino de 11 años de edad, Natural de Nueva Esparta y Procedente de Caracas-Venezuela quien inicia enfermedad actual a los dos años de edad, caracterizada por pérdida progresiva de la fuerza muscular en las cuatro extremidades, con limitación importante para la



**Figura 1.** RM cerebral contrastada, en corte axial, sagital y coronal en donde se observa tumor rinosinusal a predominio izquierdo, tumor del seno cavernoso bilateral y lesiones cervicales, todas correspondientes a meningiomas. Imágenes de resonancia magnética.



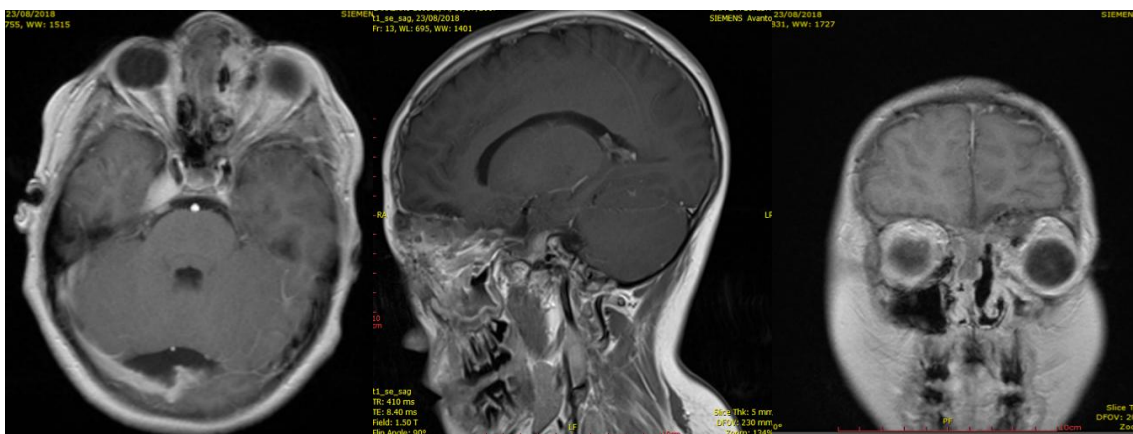
**Figura 2.** RM craneal contrastada en cortes axial sagital y coronal en las que se observa recidiva de lesión rinosinusal y orbitaria izquierda bilateral.

marcha tornándose no funcional, motivo por el cual acude a múltiples facultativos quienes diagnostican lesiones ocupantes de espacio a nivel intraduralextramedular en región cervical compatibles imagenológicamente con meningiomas, por lo que es intervenido quirúrgicamente en esa oportunidad (2010) presentando mejoría completa de cuadro neurológico por lo cual egresa sin complicaciones, no acudiendo a controles postoperatorios ni recibiendo ningún tratamiento médico complementario.

Posteriormente En el año 2017 presenta aumento de volumen a nivel orbitario izquierdo que condiciona a exoftalmos, sin otra sintomatología asociada ni alteraciones neurológicas, motivo por el cual acude nuevamente a facultativo quien en vista de antecedentes indica estudio de neuroimagen (09/10/2017) evidenciándose tumor rinosinusal, tumor bilateral de seno cavernoso, (fig. 1) por lo que es llevado nuevamente a mesa operatoria el 22/08/2017

esta vez, para realización de craneotomía frontal izquierda, apertura de la lamina cribosa izquierda, resección de tumor intranasal, y frontal izquierdo, encontrándose una lesión grisácea adherida a la corteza frontal basal izquierda la cual se extiende a través de la lamina cribosa del etmoides a la fosa nasal y cara lateral interna de la órbita izquierda. Recibió tratamiento con Nimotuzumab semanal hasta completar un total de 14 dosis.

En consulta control, se le solicita estudio imagenológico de rutina (RMN cráneo y columna vertebral) del 06/02/2018: donde se observa persistencia de lesiones cervicales múltiples y recidiva de la lesión craneal evidenciándose crecimiento tumoral en etmoides, con extensión hacia la pared orbitaria medial y nervio óptico izquierdo (fig.2), motivo por el cual es reintervenido quirúrgicamente el 02/05/2018 donde a través de un abordaje endonasal, se observa extensión de la lesión hasta la pared



**Figura3.**RM de cráneo en donde se observa remanente post quirúrgico de lesión rinosinusal y lesión de seno cavernoso bilateral.



**Figura4.**RM contrastada de columna cervicodorsal donde se aprecian múltiples lesiones extradurales abarcando canal espinal, distribuidas desde foramen magno hasta C7 comprimiendo y desplazando médula espinal en diversos segmentos.

orbitaria interna y base del cráneo. Se drilló tejido tumoral y pared interna hasta la base del cráneo.

Se realiza control de imágenes postoperatorio, RM cerebral y cervico dorsal contrastadas (23/08/2018) (Fig. 3 y Fig. 4) planteándose posible reintervención quirúrgica por evidenciarse remanentes de lesión, con presencia clínica de exoftalmo izquierdo. Actualmente se mantiene bajo quimioterapia complementaria. Las muestras tomadas en los tres procedimientos quirúrgicos reportaron: MeningiomaMeningotelial. Así mismo en el estudio Inmunohistoquímico se evidencia un Meningiomameningotelial grado I OMS. Positivo para receptores de progesterona e índice de proliferación celular para Ki67 de 5% y para PCNA de 2 %

### Discusión

Los meningiomas son neoplasias benignas originadas de las células meningoteliales de la aracnoides, más frecuentemente en adultos que en niños. Si se evalúa las series de meningiomas (adultos/pediátricos) la incidencia de los meningiomas pediátricos solo representan el 1% (3-5). La serie realizada por Cushing e Eisendhardt de 313 meningiomas reportados apenas seis (1,9%) aparecieron en edades menores de 21 años (11). En estudios recientes como los de Fernando Contreras, Federico Auad (6) en Argentina la incidencia fue de 1,86%. La relación hombre-mujer 1:1 con una edad media de 10 años, que se corresponde con los datos revisados en diferentes literaturas. Generalmente en adultos los meningiomas son dos veces más comunes en las mujeres que en los hombres, mientras que en los niños hay un ligero predominio masculino (7). Parece haber un aumento progresivo de la incidencia de acuerdo al aumento en edad. En la serie de 29 casos realizada por Erdinler y col solo se evidenciaron dos pacientes menores de un año en comparación con 18 que comprendían desde 11 a 15 años (11). Los meningiomas en el niño también tienen una mayor tasa de agresividad. Kotecha et al. encontraron una incidencia cercana al 5% de los meningiomas grado II en niños, en comparación con el 1% en adultos y el 7% de meningiomas grado III en niños, en comparación con casi el 3% en adultos (6). En niños, las localizaciones más frecuentes incluyen la órbita, la región temporal, intraventriculares, el agujero magno, la región sellar y el seno etmoidal, las cuales son localizaciones raras en el adulto (6). En niños, la relación de localización cerebral/espinal es de 20 a 1(8) .

Se define como meningiomas múltiples, a la condición en la que el paciente presenta más de un meningioma en varias localizaciones intracraneales y/o espinales con o sin signos de neurofibromatosis. La incidencia de múltiples meningiomas intracraneales varía del 1% al 10% en diferentes series (4,9) . En la infancia la presencia de meningiomas múltiples se asocia más comúnmente a pacientes jóvenes con neurofibromatosis tipo 2 (9,10,13,14). El diagnóstico de NF2 asociado a Meningiomas múltiples no siempre es fácil ya que el método molecular convencional no detecta más del 90% de las mutaciones del gen NF2 (13) . Son pocos los casos reportados, Stanuszek et al en su serie de nueve casos pediátricos de meningiomas intracraneales, cuatro de estos presentaban Meningiomas múltiples incluyendo uno con neurofibromatosis II. Santos et al. informaron tres de 15 meningiomas múltiples, todos asociados a neurofibromatosis II (13).

En este caso no se cuenta aún con un factor predisponente descrito o alguna patología de base que explique la aparición de dichas lesiones.

En cuanto a la etiopatogenia, se consideró por algún tiempo que los meningiomas múltiples procedían de la expansión de un tumor simple primario. Al ser la proliferación de los meningiomas múltiples más activa que la de los simples, sobre todo en la edad infantil, se realizaron estudios citogenéticos-moleculares de todos los meningiomas y se comprobó la falta parcial o completa de material genético a nivel del cromosoma 22, sugestivo de la pérdida de función de un gen supresor causante de la neurofibromatosis tipo II (NF2), mas sin embargo es importante recordar que existen meningiomas familiares sin alteración del gen NF2 (14). Los meningiomas múltiples fueron identificados como una enfermedad hereditaria autosómica dominante en dos generaciones y se considera que esta entidad es distinta a la neurofibromatosis Tipo II (NF2) basándose en que los dos tumores tipo meningioma y ependimoma se desarrollan en ausencia de neurofibromatosis Tipo II (NF2). Esto apoya la hipótesis del origen monoclonal de los meningiomas múltiples, que se considera la más acertada con etiología de un gen (NF2) mutante y excluye la hipótesis de origen independiente que se fundamenta en el desarrollo de focos multicéntricos independientes en distintos tiempos, influidos por desconocidos factores de producción tumoral, como por ejemplo, la presencia de receptores específicos hormonales intracelulares tumorales, que le confieren una base hormonal en su génesis (14)



Es importante resaltar que existen meningiomas múltiples en pacientes sin antecedentes de NF2 que se definen como Meningiomas múltiples reales. En ausencia de manifestaciones cutáneas o antecedentes familiares de NF2, la consulta de oncogenética con la investigación de la mutación del gen NF2 puede servir de guía entre el diagnóstico de Meningioma múltiple real y los casos asociados con neurofibromatosis (6,12,13)

Sin embargo según la literatura, del 0 al 41% de los casos de meningiomas pediátricos se asocian con neurofibromatosis tipo II, en comparación con el 0,35% de los casos de meningiomas en adultos, los meningiomas pediátricos múltiples a menudo se asocian con neurofibromatosis tipo II, por lo tanto, cada caso de meningioma múltiple en niños debe evocar NF2. (10,13)

Histológicamente los meningiomas pediátricos se diferencian ampliamente de los meningiomas de los adultos. Si evaluamos los meningiomas “espontáneos”, los anaplásicos representan entre el 20 y 33% de los pacientes. Pero en el grupo de los meningiomas asociados a NF2 o los inducidos por radioterapia no se registraron meningiomas grado III. A diferencia de los adultos donde tienen una incidencia mayor de anaplásicos. (6,15)

Los signos y síntomas de los pacientes con meningioma están en relación a la localización y al tamaño del tumor al diagnóstico, las crisis convulsivas, la Hipertensión endocraneana y el déficit neurológico son los síntomas más frecuentes; el síntoma predominante son crisis comiciales (50%), déficit neurológico (16.6%) y hallazgo casual (16.6%) y el exoftalmos en los tumores que afectan la órbita (6) . En algunas publicaciones previas el déficit neurológico e hipertensión endocraneal fueron los síntomas más frecuentes(16).

En el paciente de nuestro caso, el síntoma inicial fue la pérdida progresiva de la fuerza muscular ya que debutó con lesiones en la columna cervical, constituyendo un hallazgo importante ya que el meningioma intraespinal en la infancia es extremadamente raro (14), los meningiomas espinales

son neoplasias de crecimiento lento por lo que la insuficiencia motora y sensitiva son los síntomas de presentación en el 90 y 60% de los pacientes, respectivamente (8), estas lesiones tienden a ocurrir en la región cervical o torácica en niños (17). Posteriormente nuestro paciente presenta lesiones intracraneales, prácticamente asintomáticas excepto por la deformidad facial evidente.

Se ha observado que la edad, sexo, o la sintomatología no son determinantes de la recidiva de la lesión, y sí lo serían la anatomía patológica y el seguimiento clínico (16).

El tratamiento de Meningiomas múltiples en niños sigue siendo un desafío quirúrgico debido al tamaño a menudo grande de estos meningiomas, y plantea el problema del riesgo de pérdida de sangre. La resección quirúrgica total permanece en el niño como tratamiento de referencia para garantizar una remisión o curación prolongada. Otra opción es la radiocirugía, Gamma Knife que es el tratamiento de elección para los meningiomas pequeños o medianos, sintomáticos o en crecimiento, con alto riesgo quirúrgico, y en meningiomas múltiples de hasta 3 cm de diámetro (18), La radioterapia debe reservarse solo para niños con recidiva de acuerdo con Sheikh et al. para limitar las complicaciones psicológicas y orgánicas de la radiación ionizante, Ravindranath y col. Sugieren la radioterapia extendida a casos de meningiomas malignos o meningiomas residuales después de la cirugía (13).

La incidencia de meningiomas múltiples en la población pediátrica es bastante baja, asociándose la mayoría de los casos reportados a la Neurofibromatosis tipo 2, con características propias que los diferencian de la aparición en adultos, representado un reto en el manejo de estos pacientes

#### Conflictos de interés

Los autores declaran no tener ningún conflicto.

#### Referencias

1. Levačić D, Noehlin D, Steineke T, Landolfi JC. Management of Malignant Meningiomas. En: Monleon D (Ed). Meningiomas: Management and Surgery. InTech, 2012. [\[Google scholar\]](#)
2. Rogers CL, Perry A, Pugh S, Vogelbaum MA, Brachman D, McMillan W et al. Pathology concordance levels for meningioma classification and grading in NRG Oncology RTOG Trial 0539. Neurooncol. 2016; 18: 565-574.
3. Hong S, Usami K, Hirokawa D, Ogiwara H. Pediatric meningiomas: a report of 5 cases and review of literature. Child's Nerv Syst. 2019; [\[PubMed\]](#)[\[Google scholar\]](#)
4. Dudley R, Torok M, Randall S, Béland B, Handler M, Mulcahy-Levy J, Liu A, Hankinson T. Pediatric versus adult meningioma: comparison of epidemiology, treatments, and outcomes using the Surveillance, Epidemiology and

- End Results Database. J Neurooncology. 2018; 137: 621-9. [\[PubMed\]](#)[\[Google scholar\]](#)
5. Battu S, Kumar A, Pathak P, Purkait S, Dhawan L, Sharma M, Suri A, Singh M, Sarkar C, Suri V. Clinicopathological and molecular characteristics of pediatric meningiomas. Neuropathology. 2017; 38:22-33. [\[PubMed\]](#)[\[Google scholar\]](#)
  6. Contreras F, Auad F. Meningiomas en Pediatría. Rev Argent Neuroc [Internet]. 2010; 24:181-9. [\[Google scholar\]](#)
  7. Kotecha R, Juckerstorff R, Lee S, Cole C, Gottardo N. Pediatric meningioma: current approaches and future direction. J Neurooncol. 2011;104:1-10. [\[PubMed\]](#)[\[Google scholar\]](#)
  8. García O, López F. Meningiomas espinales en el Hospital Regional de Alta Especialidad del Bajío. EvidMedInvest Salud. 2015;8:65-71. [\[Google scholar\]](#)
  9. Ojo A, Fynn E. Multiple meningiomas. SA J Radiol. 2006; 10:21-3.
  10. Halefoğlu A. Multiple cranial nerve schwannomas and meningiomas as a hallmark sign of neurofibromatosis type 2 in a child. Turk J Pediatr. 2018; 60:107-10. [\[PubMed\]](#)[\[Google scholar\]](#)
  11. Teixidor P, Guillén A, Cruz O, Costa J. El meningioma en edad pediátrica. Revisión de 10 casos. Neurocirugía. 2008;19:434-9. [\[PubMed\]](#)[\[Google scholar\]](#)
  12. Hanel R, Esteves Tatsui C, Araujo J, Grande C, Antoniuk A, Gasparetto E, Meningiomas en pacientes pediátricos. ArqNeuro-Psiquiatr. 2001;3. [\[PubMed\]](#)[\[Google scholar\]](#)
  13. Terrier L-M, Francois P. Méningiomes multiples. Neurochirurgie. 2016; 62:128-35. [\[PubMed\]](#)[\[Google scholar\]](#)
  14. Dios Scoane J, García Fantini M, Amaro S, López L, Rodiño A, Vázquez A, Meningiomas múltiples intracraneales: desarrollo, manejo y expectativas de tratamiento alternativo. A propósito de tres casos. Neurocirugía. 1999;10:115-24. [\[Google scholar\]](#)
  15. Li H, Zhao M, Jiao Y, Ge P, Li Z, Ma J, et al. Prediction of High-Grade Pediatric Meningiomas: Magnetic resonance imaging features based on T1-Weighted, T2-Weighted, and Contrast Enhanced T1 Weighted Images. Neurosurg, World. 2016;91:89-95. [\[PubMed\]](#)[\[Google scholar\]](#)
  16. Chong C, Costa J, Claramunt E, Lafuente J. Meningiomas intracraneales en infancia y adolescencia. Presentación de 6 casos. Neurocirugía. 1995;6:128-33. [\[Google scholar\]](#)
  17. Cho H, Lee J, Paik A, Jang W. An unusual cervical spinal meningioma in a child. J Korean Neurosurg Soc. 2013; 53:129-31. [\[PubMed\]](#)[\[Google scholar\]](#)
  18. Tsermoulas G, Turel M, Wilcox J, Shultz D, Farb R, Zadeh G. Management of multiple meningiomas. J Neurosurg. 2018;128:1403-9. [\[Google scholar\]](#)

**Comocitaresteartículo:** Mota Barboza GC, Bracho Orlandoni RM, Rivas Cabello SF, Scholtz H. Meningiomas múltiples craneales y cervicales en un paciente pediátrico. Reporte de caso y revisión de literatura *AvanBiomed* 2020, 9:75-80



Avances en Biomedicina se distribuye bajo la Licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-CompartirIgual 3.0 Venezuela, por lo que el envío y la publicación de artículos a la revista son completamente gratuitos.

### Instrucciones a los autores

Se aceptan solamente artículos inéditos relacionados con cualquier aspecto de las ciencias biomédicas. Todo trabajo que se desee publicar debe enviarse a la Revista utilizando el correo electrónico: [avanbiomed.idic@gmail.com](mailto:avanbiomed.idic@gmail.com), el mismo debe distribuirse en (4) archivos diferentes identificados de la siguiente manera:

- **Carta al Editor:** debe contener el nombre de todos los autores y sus respectivos correos electrónicos, título del trabajo, descripción corta del trabajo detallando el impacto de los resultados obtenidos, conflictos de interés, el tipo de artículo (Revisiones, Estado actual del problema, Artículos originales, Casos clínicos, Cartas al editor, Comunicaciones rápidas o noveles) y el área (Ciencias Básicas ó Clínicas).
- **Manuscrito:** compuesto por el cuerpo del trabajo en el siguiente orden: primera página con el título, autores con sus direcciones institucionales, e información del autor de correspondencia; segunda con el resumen; tercera página con el resumen en inglés; cuarta página con el cuerpo del trabajo; referencias; y la última página con las leyendas de las figuras debidamente identificadas. El trabajo puede ser publicado en idioma Inglés o Español. Debe incluir los datos del autor de correspondencia: dirección completa, número telefónico, número de fax, y correo electrónico. El Resumen y Abstract debe ser entre 250 palabras, incluyendo un máximo de 10 palabras clave.
- **Resumen en inglés:** En el caso de los manuscritos en español aceptados, los autores deben enviar una **Certificación del idioma inglés del abstract** en un plazo menor a dos semanas, emitido por la escuela de idiomas de una universidad de reconocida trayectoria del país al que pertenece o de un instituto de reconocimiento internacional.
- **Tablas:** las cuales se enumeran según orden de aparición en números arábigos, en formato sencillo (sin color). Cada una de las tablas debe tener un título breve, y si es necesario aclaratorias se deben hacer como notas al pie de página de la misma. Las unidades de medidas y estadísticas deben ser debidamente identificadas.
- **Figuras:** en formato TIFF de 200 – 300 dpi en resolución CMYK (para impresión). Cada figura ocupa una página del archivo, y la leyenda de ellas deben estar contenidas en el manuscrito.

Los documentos y las tablas deben ser enviados como archivo WORD 2003 compatible (.DOC). Las figuras deben ser enviadas como archivo POWERPOINT 2003 (.PPT). En caso de utilizar figuras, fotos o tablas de una fuente externa, debe ir acompañada de la respectiva carta de autorización de uso.

Tipos de publicación y distribución:

- **Artículo Original:** la primera página debe incluir: Título, en español y en inglés (máximo 20 palabras), Autores con sus afiliaciones, título corto (máx. 55 caracteres) y la dirección del autor de correspondencia. Seguido del Resumen (250 palabras máx.) y palabras clave (máx. 10), Abstract (250 palabras máx.) y keywords (máx. 10), Introducción, Metodología, Resultados, Discusión, Agradecimientos, Referencias, y Leyenda de Figuras. Número máximo de palabras del manuscrito sin referencias ni resumen: 5.000. En Metodología, debe incluir una cláusula de aprobación por el comité de ética correspondiente, debe ser subtitulada, cuando aplique. Máximo 6 figuras y/o tablas.
- **Artículo de Revisión y "estado actual del problema":** la primera página debe incluir: Título, en español y en inglés (máximo 20 palabras), Autores con sus afiliaciones, título corto (máx. 55 caracteres) y la dirección del autor de correspondencia. Seguido del Resumen (250 palabras máx.) y palabras clave (máx. 10), Abstract (250 palabras máx.) y keywords (máx. 10), Manuscrito, Agradecimientos, Referencias, y Leyenda de Figuras. Número máximo de palabras del manuscrito sin referencias ni resumen: 5.000. Máximo 6 figuras y/o tablas.
- **Casos Clínicos:** la primera página debe incluir: Título, en español y en inglés (máximo 20 palabras), Autores con sus afiliaciones, título corto (máx. 55 caracteres) y la dirección del autor de correspondencia. Seguido del Resumen (250 palabras máx.) y palabras clave (máx. 10), Abstract (250 palabras máx.) y keywords (máx. 10), Introducción, Caso Clínico, Discusión, Reconocimiento, Referencias, Leyenda de Figuras. En Metodología, debe incluir una cláusula de aprobación por el comité de ética correspondiente. Número máximo de palabras del manuscrito sin

referencias ni resumen: 3.000. Máximo 3 figuras y/o tablas Se aceptan fotos con edición de la cara del paciente (pixelado ó barra sobre los ojos).

- **Comunicaciones Rápidas:** la primera pagina debe incluir: Título en inglés y español (máx. 20 palabras), autores con sus afiliaciones, título corto (máx. 55 caracteres) y la dirección del autor de correspondencia. Seguido del Resumen (250 palabras máx.) y palabras clave (máx. 5), Abstract (250 palabras máx.) y 10 keywords, Introducción, Metodología, Resultados, Discusión, Agradecimientos, Referencias, y Leyenda de las Figuras. Los resultados y discusión pueden combinarse. Número máximo de palabras del cuerpo del manuscrito que incluye: Resumen o abstract, Introducción, Metodología, Resultados, Discusión y Agradecimientos, es de 3000. En Metodología, debe incluir una cláusula de aprobación por el comité de ética correspondiente. Máximo 4 figuras y/o tablas.
- **Cartas al editor** manuscrito de máximo 1.000 palabras y sus referencias.

#### Referencias:

Las referencias bibliográficas se citan de acuerdo a orden de aparición utilizando números Arábigos entre Paréntesis, por ejemplo: (1). A la hora de escribir la referencia se utiliza el formato Vancouver tomando en consideración que se deben incluir todos los autores, y el nombre de la revista debe ser abreviado acorde con el sistema adoptado por el Index Medicus, según los ejemplos anexos:

#### Revistas:

1. Pettersen FO, Torheim EA, Dahm AE, Aaberge IS, Lind A, Holm M. An exploratory trial of cyclooxygenase type 2 inhibitor in HIV-1 infection. *J Virol* 2011; 85:6557-66.

#### Libros:

2. Berrueta L, Goncalves L, Salmen S. Respuesta inmune frente a virus, 1era Ed. Mérida: CODEPRE-ULA, 2005.

#### Sitio web:

3. McCook A. Pre-diabetic condition linked to memory loss [internet]. 2010 [cited 2010 Apr 14]. Available from: <http://prevent.com/ns.htm>.

### Declaración de los autores y transferencia de derechos

Los autores de un manuscrito aceptado para publicación en la revista deben descargar el formato Word de la **declaración de la autoría** y la **transferencia de derechos de autor**. Los autores del manuscrito deben firmar el documento confirmando la originalidad del mismo, la participación de cada uno de los autores firmantes, las condiciones éticas del trabajo, financiamiento, y que no ha sido publicado en otra revista. En el caso de la transferencia de derechos de autor, el autor de correspondencia, en nombre de todos los autores, firma el formulario de transferencia de derechos de autor Los documentos deben ser llenados, firmados y enviados por correo electrónico a la revista: [avanbiomed.idic@ula.ve](mailto:avanbiomed.idic@ula.ve) ó [avanbiomed.idic@gmail.com](mailto:avanbiomed.idic@gmail.com), **al momento de someter el manuscrito a la revista**

### Sistema de arbitraje

Todos los trabajos sometidos a la Revista son enviados a arbitraje, siempre y cuando cumpla con las normas editoriales mínimas, por lo que en una primera fase los manuscritos serán revisados por el comité editorial a fin de determinar si está dentro del alcance de la revista y cumple con las normativas de la revista. Una vez aprobado por el comité editorial será enviado a revisores externos, con experticia en el área, quienes determinarán de manera anónima, si el manuscrito es: 1) aceptado sin correcciones, 2) aceptable con correcciones menores, 3) aceptable con correcciones mayores y amerita nueva evaluación por el revisor o 4) rechazado. El arbitraje para los Trabajos Originales, Revisiones, Reporte de Casos Clínicos y Comunicaciones Rápidas es realizado por al menos dos (2) expertos en el área. Los árbitros tienen un plazo de tiempo no mayor a 15 (quince) días hábiles para enviar su respuesta. Si las opiniones de dos de los árbitros coinciden, el Comité Editorial puede aceptar la respuesta de dos árbitros; en caso de discrepancia se pueden consultar árbitros adicionales. Las opiniones de los árbitros, así como la autoría de los trabajos, son estrictamente confidenciales. Los autores reciben las opiniones completas de los árbitros consultados. La Revista da un plazo no mayor a dos (2) meses a los

## AVANCES EN BIOMEDICINA

Publicación Oficial del Instituto de Inmunología Clínica

autores, para responder punto por punto las opiniones de los árbitros y realizar las modificaciones sugeridas; estas últimas deben ser resaltadas en el texto a fin de facilitar la evaluación de los revisores. Si éstos toman más tiempo del estipulado el trabajo es rechazado o considerado como nuevo.

**Licencia Creative Commons Atribución-  
NoComercial-CompartirIgual 3.0 Venezuela.**



*Avances en Biomedicina* se distribuye bajo la **Licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-CompartirIgual 3.0 Venezuela**, por lo que el envío y la publicación de artículos a la revista es completamente gratuito

### Instructions for authors

The Journal will only allow original articles to be published, which have to relate with any aspect of biomedical sciences. Every research that wishes to be published first has to be sent to the magazine using the following email: [avanbiomed.idic@gmail.com](mailto:avanbiomed.idic@gmail.com); the work has to be distributed in four (4) different files, as follow:

- **Letter to the editor:** should provide authors name and email, manuscript title, short description of the article highlighting the obtained results, main points, kind of article (Review articles and state of the art, original articles, case reports, letters to the editor, Short communications, novel) and the area of research (Basics or Clinical Science)
- **Manuscript:** composed by the body work in the following order: first page with the title, authors with their institutional directions and information of correspondence of the author; second page with the abstract; third page with the abstract in Spanish, fourth page with the body work; references; and the last page with the figure legends properly identified. The article can be published in English as well as in Spanish. It must include the information of the corresponding author: complete address, phone number, fax number and email. The abstract and the Spanish abstract must have 250 words, including up to 10 keywords.
- **Tables:** which are numerated according to order of apparition in Arabic numbers, in simple layout (without color). Each one of the tables must have a proper, and if it's necessary, any commentaries must be added as a foot note of the same page. The measurement units and statistics have to be properly identified.
- **Figures:** in layout TIFF of 200 – 300 dpi on CMYK resolution (for printing). Each figure occupies one page of the file, and the legend of this must contained the manuscript.

The documents and the tables have to be sent as a file WORD 2003 compatible (.DOC). The figures must be sent as a file POWERPOINT 2003 (.PPT). In case of using figures, pictures or tables of a external source, must be accompanied by the authorization letter of use.

Types of publication and distribution:

- **Original article:** the first page should include the title in English and Spanish (not to exceed 20 words), the running title (not to exceed 54 characters), the name of each author, each author's affiliation and the correspondence authors, Abstract in English and Spanish (not to exceed 250 words) and keywords (max 10), Introduction, Methodology, Results and Figure legends. Manuscript maximum number of words without references and abstract: 5.000. In Methodology, it must include an approbation clause for the committee of correspondent ethic when it applies and should have subtitles. Figures and/or tables: Up to 6.
- **Review articles and state of the art:** the first page should include the title in English and Spanish (not to exceed 20 words), the running title (not to exceed 54 characters), the name of each author, each author's affiliation and the correspondence authors, English and Spanish (not to exceed 250 words) and keywords (max 10), Manuscript, Summary, Acknowledgments, References and Figures legend. Manuscript maximum words without references: 5.000. Figures and/or tables: Up to 6..
- **Case reports:** the first page should include the title in English and Spanish (not to exceed 20 words), the running title (not to exceed 54 characters), the name of each author, each author's affiliation and the correspondence authors, Abstract in English and Spanish (not to exceed 250 words) and keywords (max 10), Introduction; Clinic case, Discussion, Acknowledgment, References; Figure legends. The Methodology, most include the approbation clause from the correspondent ethic committee. The Manuscript maximum word numbers without references and abstract: 3.000. Figures and/or tables: Up to 3. Pictures of the patient with face edition will be accepted (pixeled or with black bars covering the eyes).
- **Short communications:** the first page should include the title in English and Spanish (not to exceed 20 words), the running title (not to exceed 54 characters), the name of each author, each author's affiliation and the correspondence authors, Abstract in English and

Spanish (not to exceed 250 words) and keywords (max 10), Introduction, Results, Discussion; Methodology, Acknowledgement, References and Figure Legends. The Manuscript maximum word numbers without references and abstract: 3000. The Methodology must include an approbation clause from the correspondent ethic committee. Up to 4 figures or/and tables.

- **Letters to the editor** Manuscript maximum words: 1.000; and references.

#### References:

The Bibliographic references will be cited in order of apparition using Arabic numbers between parenthesis, for example: (1). The writing style should be according to the Vancouver Format having in consideration that it must include every author. The journal name should be abbreviated according to the system adopted by Index Medicus. For example

#### Journals:

1. Pettersen FO, Torheim EA, Dahm AE, Aaberge IS, Lind A, Holm M. An exploratory trial of cyclooxygenase type 2 inhibitor in HIV-1 infection. *J Virol* 2011; 85:6557-66.

#### Books:

2. Berrueta L, Goncalves L, Salmen S. Respuesta inmune frente a virus, 1era Ed. Mérida: CODEPRE-ULA, 2005.

#### Web site:

3. McCook A. Pre-diabetic condition linked to memory loss [internet]. 2010 [cited 2010 Apr 14]. Available from: <http://prevnt.com/ns.htm>.

### Author's declaration and Copyright transfer

The authors of a accepted manuscript for publication in this journal must access to the following links **Author's declaration** and **copyright transfer** to download the Word format. All authors must sign the author's declaration to confirm its originality, their participation in the elaboration process, the ethic conditions of the work, financing, and that it hasn't been published elsewhere. The copyright transfer must be signed for the corresponding author. The documents must be filled, signed and sent to the journal via email: [avanbiomed.idic@ula.ve](mailto:avanbiomed.idic@ula.ve) or [avanbiomed.idic@gmail.com](mailto:avanbiomed.idic@gmail.com)., It should be sent when submitting the manuscript to the journal

### Arbitrage system

Every article that wishes to be published in the journal must be sent by the arbitrage and has to have the minimum editorial requirement, so that in a first phase, the manuscripts will be reviewed by the editorial committee to establish if is within the scope and fulfills with the standards of the journal. Once approved by the editorial board, the manuscript will be sent to external reviewers with expertise in the area, who anonymously determine if the manuscript is: 1) accepted without corrections, 2) acceptable with minor corrections, 3) acceptable with major corrections and warrants further evaluation by the reviewer or 4) rejected. Arbitration to the original papers, reviews, reports of clinical cases and rapid communication is performed by at least two (2) experts in the area. The arbitrage for the Original Article, Revisions for the clinical cases and fast communications will be done by at least 2 experts in the area. The arbiters will have a period of time of 15 working days to send their response. If the opinions of two of them matches, the Committee Editorial may accept the response of two arbitrators, in case of discrepancy, it may need to consult additional referees. The opinions of the referees and authorship of the work are strictly confidential. The authors will receive full views of the referees consulted. The journal will provide two (2) months for the authors to reply to the referees acknowledgement and make the suggested changes, that must be highlighted on the text in order to facilitate the assessment of the reviewers. If they take longer than stated, the work will be rejected or considered new.

## AVANCES EN BIOMEDICINA

Publicación Oficial del Instituto de Inmunología Clínica

Creative Commons Atribución-No  
Comercial-CompartirIgual 3.0 Venezuela License



*Advances in Biomedicine* is distributed under the *Creative Commons Atribución-No Comercial-CompartirIgual 3.0 Venezuela License*, thus there is any charge to authors for sending and publishing articles

Avances en Biomedicina se asegurará de que los editores, revisores y autores sigan rigurosamente las normas éticas internacionales durante el proceso de arbitraje y publicación.

Avances en Biomedicina sigue el Código de normas de conductas éticas: [Code of Conduct | Committee on Publication Ethics: COPE](#) publicado por el Comité de Ética para las Publicaciones científicas.

Todos los trabajos que no estén acordes con estas normas, y si se revela mala praxis en cualquier momento, incluso después de la publicación, serán eliminados de la revista. Los manuscritos sometidos a Avances en Biomedicina serán sometidos a un proceso de revisión por pares doble ciego y de verificación por plagio, fabricación de resultados, falsificación (manipulación de los datos existentes de investigación, tablas o imágenes) y la utilización indebida de personas o animales en la investigación. Avances en Biomedicina se reserva el derecho a utilizar en cualquier fase del proceso de publicación software de detección de plagio para evaluar los documentos sometidos y publicados.

De conformidad con estas normas:

**Los editores deben:** 1) Utilizar métodos de revisión por pares que mejor se adapte a la revista y la comunidad de investigación. 2) Asegurarse de que todos los manuscritos publicados han sido revisados por evaluadores calificados. 3) Alentar la originalidad de las propuestas y estar atentos a la publicación redundante y plagios. 4) Asegúrese de seleccionar revisores apropiados. 5) Alentar a los revisores que comentan sobre las cuestiones éticas y la posible mala conducta de investigación planteado por las presentaciones. 6) Publicar instrucciones a los autores claras. 7) Fomentar un comportamiento responsable y desalentar la mala praxis.

**Los autores deben:** 1) Plantearse trabajos conducidos de una manera ética y responsable, y debe cumplir con todas las normativas vigentes. 2) Presentar sus resultados de forma clara, honesta y sin falsificación o manipulación. 3) Describir los métodos de manera clara para que sus resultados pueden ser reproducidos por otros investigadores. 4) Cumplir con el requisito de que el trabajo presentado es original, no es plagiado, y no ha sido publicado en otra revista. 5) Asumir la responsabilidad colectiva de los trabajos presentados y publicados. 6) Divulgar las fuentes de financiación y los conflictos de interés pertinentes cuando existen.

**Los revisores deben:** 1) Informar a los editores de la posible mentira, la falsificación, la mala praxis o la manipulación inapropiada de los resultados. 2) Argumentar con precisión las razones por las cuales se rechazó un manuscrito. 3) Cumplir con los tiempos acordados para la entrega de las revisiones. 4) Llevar a cabo revisiones objetiva, evitando críticas personales al autor. 5) Identificar y proponer las publicaciones clave de la investigación no citados por los autores.

#### Publication Ethics & Malpractice Statement

Advances in Biomedicine will ensure that editors, reviewers and authors strictly follow international ethical standards during the peer-reviewed and publication process.

Advances in Biomedicine follows the code of ethical conduct rules: [Code of Conduct | Committee on Publication Ethics: COPE](#): published by the Ethics Committee for Scientific Publications.

All work not in accordance with these rules, and if malpractice is revealed at any time, even after the publication will be removed from the journal. Manuscripts submitted to Advances in Biomedicine will undergo a double-blind peer review process, check for plagiarism, fabrication of results, falsification (manipulating existing research data, tables or pictures) and misuse of people or animals in research. Advances in

Biomedicine reserves the right to use at any stage of the publishing process software to detect plagiarism.

In accordance with these rules:

**Editors must:** 1) Using peer review methods best suited to the journal and the research community. 2) Ensure that all manuscripts are revised by qualified and appropriate reviewers. 3) Encourage the originality of the proposals and be aware of plagiarism and redundant publication. 4) Encourage reviewers to comment on the ethical issues and possible research misconduct raised by the presentations. 5) Publish clear instructions for authors. 7) Encourage responsible behavior and discourage malpractice.

**Authors must:** 1) Conducted work with ethical and responsibility, and shall comply with all regulations. 2) Present results clearly, honestly and without falsification or manipulation. 3) Describe the methods clearly so that their results can be reproduced by other researchers.

4) Meet the requirement that the work submitted is original, not plagiarized, and has not been published in another journal. 5) Assume collective responsibility of the papers presented and published. 6) Disclose the sources of funding and conflicts of interest relevant when there.

**Reviewers must:** 1) Inform the editors of the possible fabrication, falsification, malpractice or improper handling of the results. 2) Arguing precisely why a manuscript was rejected. 3) Comply with the agreed time for delivery of reviews. 4) Undertake reviews objective, avoiding personal criticism to the author. 5) Identify and propose key research publications not cited by the authors.





## Tabla de contenido

### REVISIONES Y ESTADO ACTUAL DEL PROBLEMA

- 43-57 **Inmunopatogénesis, ingesta de sodio/potasio y sistema calicreínas-cininas en hipertensión arterial. Una revisión**  
*Immunopathogenesis, potassium/sodium intake and kinin-kallikrein system in arterial hypertension. A review*  
Buelvas-Jimenez Neudo, Vielma-Guevara José Ramón.
- 58-69 **Efectos Metabólicos De La Reutilización De Aceites Comestibles Recalentados y Oxidados**  
*Metabolic effects of reuse of reheated and oxidized edible oils*  
Nadia Reyna-Villasmil, Jorly Mejia-Montilla, Alfonso Bravo-Henríquez, Andreina Fernández-Ramírez, Eduardo Reyna-Villasmil

### CASOS CLÍNICOS

- 70-74 **Quiste mesotelial diafragmático**  
*Diaphragmatic mesothelial cyst*  
Peter Gericke-Brumm, Eduardo Reyna-Villasmil
- 75-80 **Meningiomas múltiples craneales y cervicales en un paciente pediátrico. Reporte de caso y revisión de literatura.**  
*Multiple cranial and cervical meningiomas in a pediatric patient. Case report and literature review*  
Gerardine Carolina Mota Barboza, Rosanna María Bracho Orlandoni, Sambra Fabiana Rivas Cabello, Herman Scholtz
- 81-82 **INSTRUCCIONES A LOS AUTORES**
- 83-84 **INSTRUCTIONS FOR AUTHORS**
- 85-86 **ÉTICA DE LAS PUBLICACIONES & DECLARACIÓN DE MALA PRAXIS/ PUBLICATION ETHICS & MALPRACTICE STATEMENT**